

Рыков М. Ю.

ЭВОЛЮЦИЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко» Минобрнауки России, 105064, г. Москва

Персонализированная медицина основана на утверждении, что каждый человек обладает уникальными характеристиками на молекулярном, физиологическом, экологическом и поведенческом уровнях, и в случае развития болезни ее лечение следует проводить с учетом этих уникальных характеристик. Это убеждение было в некоторой степени подтверждено применением новейших технологий (секвенирование ДНК, протеомика, протоколы визуализации и использования беспроводных устройств для мониторинга состояния здоровья), которые выявили большие межиндивидуальные различия.

Цель исследования — обобщить и систематизировать результаты исследований, посвященных персонализированной медицине и ее развитию.

Проведен поиск источников литературы (научных статей), включая опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в Pubmed, Wos, Scopus и РИНЦ. В обзор включены 49 статей, посвященных новым технологиям, которые делают возможной персонализированную медицину, новый опыт, способы проверки и применения индивидуализированных лекарств, а также потенциальные способы лечения людей с проблемами фертильности и бесплодия.

Индивидуализация медицинской практики в определенных случаях, вероятно, неизбежна, тем более что индивидуальный подход к пациенту становится более эффективным и рентабельным. Доступность современных биомедицинских технологий, появление устройств беспроводного мониторинга позволяют осуществлять персонализированный подход к ранней, субклинической диагностике, индивидуализации лечения с целью получения максимальной эффективности и минимальной токсичности терапии, предупреждения рецидива заболеваний и его профилактики. Технология клеточных аватаров позволит прогнозировать развитие заболеваний и, возможно, продолжительность жизни. Персонализированный подход в репродуктологии, опирающийся на генетические исследования, позволит ликвидировать ряд наследственных, орфанных заболеваний в XXI в., как работы в области иммунологии и разработка вакцин позволили ликвидировать черную оспу в XX в.

Будущие задачи заключаются не только в поиске новых способов разносторонней характеристики пациента, но и в персонализации терапии, создании индивидуальных лекарственных схем и схем профилактики заболеваний. Вероятно, использование более релевантных моделей на базе культур клеток человека позволит не только изучать фармакодинамику препаратов, но и осуществлять персонализированный подбор лекарственной терапии с учетом характера заболевания и коморбидного фона пациента.

Ключевые слова: персонализированная медицина; обзор; биомаркеры; мониторинг пациентов; геномик.

Для цитирования: Рыков М. Ю. Эволюция персонализированной медицины (обзор литературы). Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022;30(6):1211—1219. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-6-1211-1219>

Для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко» Минобрнауки России, e-mail: wor dex2006@rambler.ru

Rykov M. Yu.

THE EVOLUTION OF PERSONALIZED MEDICINE: PUBLICATIONS REVIEW

N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russia

The personalized medicine is based on suggestion that each person has unique characteristics at molecular, physiological, ecological and behavioral levels. In case of development of disease one is to be treated considering these unique characteristics. This belief was to some extent confirmed by application of such newest technologies as DNA sequencing, proteomics, imaging protocols and application of wireless health monitoring devices which established large inter-individual differences.

The purpose of the study was to summarize and systematize the results of publications on personalized medicine and its development.

The search for scientific articles was carried out, including the published in peer-reviewed journals indexed in Pubmed, WoS, Scopus and RSCI. The review covers 49 articles considering new technologies that make possible the personalized medicine possible, new experience, modes of verification and application of individualized medications as well as potential means of treating people with fertility problems and infertility.

The individualization of medical practice in particular cases is probably inevitable all the more the individual approach to patient becomes more effective and cost-effective. The accessibility of modern biomedical technologies, emergence of wireless monitoring devices allows to implement "personalized" approach to early, subclinical diagnostic, individualization of treatment in order to obtain maximal efficiency and minimal toxicity of therapy, prevention of relapse of disease and its prevention. The technology of cell avatars will permit to prognose development of diseases and, possibly, life expectancy too. The personalized approach in reproductology based on genetic research will permit to eliminate a number of hereditary, orphan diseases in XXI century the same way as studies in immunology and development of vaccines made it possible to eliminate black smallpox in XX century.

Conclusion. The future challenges consist not only in looking for new manifold modes of characterizing patient, but also in personalization of therapy, development of individual medication and disease prevention schemes. It is presumably that applying more relevant models based on human cell cultures will allow not only to study pharmacodynamics of medications, but also to implement personalized selection of medication therapy, considering nature of disease and comorbid background of patient.

Keywords: personalized medicine; review; biomarkers; patient; monitoring; genomics.

For citation: Rykov M. Yu. The evolution of personalized medicine: publications review. *Problemi socialnoi gigieni, zdorovookhraneniya i istorii meditsiny*. 2022;30(6):1211–1219 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-6-1211-1219>

For correspondence: Rykov M. Yu., candidate of medical sciences, the Researcher of the Federal State Budget Scientific Institution “The N. A. Semashko National Research Institute of Public Health” of the Minobrnauka of Russia. e-mail: wor-dex2006@rambler.ru

Conflict of interests. The author declares absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support

Received 22.03.2022

Accepted 23.06.2022

Введение

Применение новых высокопроизводительных биомедицинских технологий, оперирующих большими объемами данных, таких как секвенирование ДНК, протеомика и метаболомика, протоколов визуализации и создание устройств для беспроводного мониторинга выявили множество индивидуальных вариаций в отношении механизмов развития патологических процессов, факторов, определяющих динамику болезни, и подходов к терапии, что вызвало вопрос, в какой степени эти межличностные, индивидуальные для каждого пациента вариации должны влиять на решения врача об оптимальном способе лечения, мониторинга или предотвращения заболевания в современной медицинской науке и практике. В научной и популярной литературе широко обсуждается тезис о том, что стратегия лечения человека с заболеванием и, возможно, мониторинг или профилактика этого заболевания должны быть адаптированы или персонализированы с учетом уникальных биохимических, физиологических и поведенческих особенностей каждого индивидуума, а также воздействия на него окружающей среды.

Цель работы — обобщить и систематизировать результаты исследований, посвященных персонализированной медицине и ее развитию.

Материалы и методы

Проведен поиск источников литературы (научных статей), включая опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в Pubmed, Wos, Scopus и РИНЦ. В обзор включены 49 статей по вопросам новых технологий, которые делают возможной персонализированную медицину, рассмотрены новый опыт, способы проверки и применения индивидуализированных лекарств, а также потенциальные способы лечения людей с проблемами фертильности и бесплодия.

Результаты исследования

Тестирование персонализированных лекарств. Клинические испытания «N-of-1». Исследование, в котором основное внимание уделяется реакции человека на различные вмешательства для определения оптимальной формы воздействия, называются исследованиями «N-of-1», или исследованиями с одним субъектом. В испытаниях «N-of-1» часто используется простой перекрестный дизайн или даже повторяющийся перекрестный дизайн, такой как

планы АВВАВ, где А и В относятся к различным вмешательствам, а последовательность АВВАВ — это порядок, в котором пациенту проводят вмешательства [1, 2]. При проведении исследований «N-of-1» необходимо учитывать серийную корреляцию между наблюдениями, а также возможные эффекты переноса от одного вмешательства к другому, но эти проблемы в значительной степени можно преодолеть с помощью соответствующих аналитических методов и составления правильного дизайна исследования [3]. Для ситуаций, когда человек страдает от острого или опасного для жизни заболевания, были предложены последовательные схемы «N-of-1», в которых состояние пациента постоянно отслеживается в режиме реального времени, чтобы определить, причиняет ли вмешательство вред и работает ли оно [1]. Дизайн подобных исследований направлен на определение оптимального вмешательства для отдельного человека, а не на оценку среднего ответа на то или иное лечение в популяции в целом [3]. Подобный тип исследований можно проводить для определения оптимального алгоритма обследования, наблюдения, терапии и реабилитации пациентов с такими заболеваниями, как остеоартрит, хроническая невропатическая боль и синдром дефицита внимания с гиперактивностью [4]. Исследования типа «N-of-1» требуют постоянной связи с пациентом в реальном масштабе времени через социальные сети или специальные электронные приложения с последующим сложным статистическим анализом, оперирующим большими массивами данных [5]. В последнее время происходит рост числа клинических работ на основе «N-of-1». Эта тенденция вызвана растущей легкостью сбора и анализа данных, а также наличием мощных компьютерных и сетевых ресурсов для их обработки [6].

Исследование на соответствие интервенции. Если будут обнаружены доказательства того, что определенные характеристики в «персонализированных» профилях пациента можно использовать для определения медицинских подходов, возникает вопрос, как проверить гипотезу о том, что проведение вмешательств этим людям на основе таких «совпадений» приведет к лучшим результатам, чем вмешательства, основанные на какой-либо другой общепринятой схеме или стратегии. Можно протестировать каждое индивидуальное соответствие, но это может потребовать проведения множества небольших клинических испытаний, которые могут быть сложными с точки зрения материально-техни-

Здоровье и общество

ческого обеспечения и получения финансовой поддержки. В качестве альтернативы можно протестировать всю стратегию сопоставления с альтернативным способом предоставления вмешательств (например, предоставление всем одинакового вмешательства). Это и происходит в используемых в настоящее время «корзинных» и «зонтичных» исследованиях [7, 8]. В контексте онкологии «корзинные» или «зонтичные» исследования включают в себя несколько отдельных пациентов, каждый из них может иметь уникальные особенности в своем биологическом, социальном и поведенческом профилях. В «корзинные» испытания включаются индивидуумы без учета конкретной области или ткани, пораженной раком (например, могут быть включены пациенты с раком легкого, молочной железы и колоректальным раком), тогда как «зонтичные» исследования рассматривают пациентов с поражением только одной области или ткани (например, включаются только пациенты с раком легкого). Генетический профиль опухоли каждого пациента составляется с помощью секвенирования ДНК, анализируется, чтобы увидеть, есть ли в опухоли действующие «драйверные» изменения, такие как мутации, затрагивающие определенные гены, способствующие росту опухоли, повышению ее агрессивности и/или лекарственной резистентности. В дальнейшем подбор противораковых препаратов осуществляется на основе полученных генетических характеристик опухолевых клеток (например, если ген эпидермального фактора роста — *EGFR* — мутирован и сверхэкспрессируется в опухоли, назначается таргетный препарат цетуксимаб, который ингибирует ген *EGFR*). Таким образом, каждого пациента направляют к определенной «корзине» терапевтических вмешательств (например, корзине препаратов — ингибиторов *EGFR*).

Схемы согласования медицинских тактик в зависимости от индивидуальных профилей пациентов, вероятно, станут правилом, а не исключением в медицине, особенно после появления вычислительных сред, таких как система IBM Watson. По сути, система Watson является вычислительной системой, которая включает очень большую базу данных, в том числе извлеченную из медицинской литературы, и обеспечивает связь между информацией о пациенте (например, генетические профили, возраст, пол и др.) и результатами терапии (такими как реакция на препараты, профиль токсичности, параллельно или последовательно проведенные медицинские вмешательства). Система Watson была «обучена» выявлять и устанавливать связь нарушений, часто наблюдаемых в опухоли на фоне терапии, и прогноза заболевания. Таким образом, если системе Watson предоставлен «персонализированный» профиль пациента, она может вычислить наилучшую терапевтическую тактику из возможных, учитывая текущее состояние медицинской науки [9].

Адаптивные клинические испытания. Адаптивное исследование — это клиническое исследование, дизайн которого позволяет адаптировать, модифи-

цировать необходимые параметры исследования после его инициации и запуска без потери значимости, целостности, адекватности и обоснованности всей программы. Примерами адаптивного исследования являются последовательный анализ (group sequential), исследование с возможностью перерасчета размера выборки (sample-size reestimation design), исследование с исключением из него худших групп (drop-loser design). Адаптивные и последовательные клинические испытания использовались в течение десятилетий, но их рассмотрение и использование в контексте персонализированной медицины произошли гораздо позже [7]. Адаптивные исследования ставят своей целью минимизировать время, в течение которого пациент может по объективным или субъективным причинам получить неэффективную терапию. В контексте «персонализированной» медицины проводится оценка воздействия каждого медицинского вмешательства с целью определения наилучшего для этого человека. Некоторые, если не все, вмешательства могут на самом деле не принести пользу этому человеку. Имеет смысл проводить исследования, в которых биомаркеры, отражающие реакцию на терапию или показывающие наличие и тяжесть побочных эффектов, оцениваются «персонализированно» с целью проведения их дальнейшего мониторинга. Если есть, например, признаки того, что вмешательство не работает, человек может перейти к новой терапевтической схеме. Хотя адаптивные исследования могут быть трудными для осуществления, учитывая множество параметров, нуждающихся в оценке в режиме реального времени, а также могут давать данные, которые могут быть более сложными для анализа, чем данные фиксированных, неадаптивных испытаний, они часто считаются более этичными [10–12].

Стратегии персонализированной медицины нового и следующего поколения. Существует ряд недавних исследований и клинических программ, которые открывают новые горизонты для «персонализированной» медицины. Ниже мы сосредоточимся на четырех из них. Эти стратегии включают использование полученных от пациента «аватаров» клеток и органоидов для индивидуального тестирования лекарственных препаратов и подбора оптимальной терапии для этого пациента, использование «персонализированных» протоколов диагностики и мониторинга для обнаружения признаков заболевания, разработку «персонализированных» цифровых терапевтических средств и использование индивидуализированных медицинских подходов к проблеме фертильности.

Клеточные «аватары» пациентов. Интерес для персонализации в диагностике и подборе оптимальной терапии представляет недавно созданная технология получения индуцированных плюрипотентных клеток iPSC путем трансдукции прогениторных и дифференцированных клеток взрослого организма [13]. Теперь можно собирать клетки у людей и, используя различные методы индукции плюрипо-

тентности, создавать клеточные культуры определенных тканей пациента без прямой биопсии пораженной ткани. Это позволяет исследователям существенно продвинуться в изучении патологических состояний на молекулярных уровнях, возникающих в органах и тканях пациента, и исследовать действие лекарств на «персоналифицированной» основе [14—16]. Использование технологий iPSC может быть расширено с помощью нескольких дополнительных, разработанных совсем недавно, технологий для создания еще более совершенных моделей. Например, если у пациента есть известная мутация, имеющая отношение к развившемуся патологическому процессу, можно использовать биотехнологии, основанные на кластерных регулярных коротких палиндромных повторах (CRISPR) и связанных конструкциях для создания изогенных клеток, в которых клетки свободны от данной мутации. Сравнение этих клеток с первоначальными, полученными от пациента, позволяет напрямую понять эффекты мутации, контролируя при этом все соответствующие генетические фоновые эффекты [17]. Кроме того, можно частично создать органы или органоиды из клеток, полученных от пациента [18]. Органоиды могут обеспечить лучшее понимание молекулярных патологий, связанных с состоянием отдельного пациента, поскольку на них возможно моделировать межклеточные взаимодействия и изучать функции тканей [19].

Одним из важных аспектов использования клеточных «аватаров» пациентов на основе iPSC-технологий в персонализированной медицине является то, что они могут обеспечивать скрининг тысяч препаратов и соединений против клеток пациента или органоидов для идентификации лекарств, которые способны корректировать молекулярные дефекты пациента. Если лекарство или соединение действительно было одобрено к использованию для другого патологического состояния, его можно протестировать на клеточном «аватаре» пациента на эффективность и в дальнейшем «перепрофилировать» для лечения новой патологии. Использование клеток, полученных от пациентов, в инициативах по персонализированному скринингу лекарств показало определенный успех в условиях онкологических заболеваний, поскольку биопсия опухоли может дать подходящий материал для скрининга лекарств [18, 20]. Наибольшее беспокойство при таком подходе вызывает вопрос о том, релевантно ли отражают модели *in vitro* патобиологию *in vivo* и информацию о реакции на лекарства, которая может повлиять на реакцию пациента на выбранный препарат. Более адаптированной может считаться стратегия выбора экспериментальной терапии при раке *in vivo*, подразумевающая имплантацию устройства в опухоль пациента *in vivo*, а затем доставку различных лекарств через это устройство, чтобы определить, какие из них дают наибольший терапевтический эффект [21, 22].

Создание iPSC из клеток, содержащих аутосомно-доминантный мутантный аллель гена, кодирую-

щего рецептор липопротеина низкой плотности, и дальнейшая дифференцировка их в гепатоциты позволяют создать индивидуальную клеточную модель семейной гиперхолестеринемии. При этом печеночные клетки в модели содержат как дефектный ген с соответствующей мутацией, так и весь геном пациента [23]. Уже созданы клеточные модели таких наследственных заболеваний, как синдром Дауна, синдром Криглера—Найяра, спинальная мышечная атрофия. Подобные клеточные «аватары» являются инструментом для поиска и апробации «персонализированных» подходов к терапии каждого конкретного больного. Возможности персонализации клеточных препаратов, открывающиеся с развитием технологии, уникальны. Изменяя генетический профиль клеточного «аватара» с помощью различных генетических и эпигенетических технологий (замена мутантных аллелей, регуляция экспрессии генов, механизмы альтернативного сплайсинга тех или иных ферментов, модуляция профиля микроРНК, воздействие на цитокиновые каскады), можно на базе одних и тех же аутологических стволовых/индуцированных клеток создать и протестировать персонализированное средство терапии не только для различных заболеваний, но и для различных стадий одного или того же заболевания, например для стадии обострения или ремиссии рассеянного склероза, ревматоидного артрита или болезни Крона [23].

Интенсивный персонализированный мониторинг здоровья. Доступность недорогих технологий генотипирования и секвенирования позволяет врачам и самими потенциальным пациентам оценить генетически опосредованный риск заболевания и/или поставить генетический диагноз, если они уже заболели. Кроме того, с учетом доступности устройств для мониторинга состояния здоровья, заказываемых в режиме онлайн клинических анализов крови, недорогих устройств визуализации, портативных приборов для мониторинга биометрических параметров, можно постоянно или почти непрерывно отслеживать многие аспекты здоровья человека [24, 25]. Ряд людей с уникальными заболеваниями и состояниями, несомненно, получили ощутимую пользу от проведенного генетического обследования, выявившего потенциальные генетически опосредованные патологические механизмы или определившего потенциальные мишени для фармакотерапии [26] (см. таблицу).

В таблице перечислены примеры опубликованных исследований (так называемых диагностических одиссей), сообщающих о целесообразности проведения персоналифицированных генетических исследований для постановки диагноза людям с идиопатическими состояниями, а также исследований, посвященных проведению непрерывного мониторинга для выявления доказательств наличия изменений в состоянии здоровья у человека [37, 38].

Цифровая терапия и персонализированный контент приложений. Повсеместное распространение смартфонов привлекло к ним интерес многих иссле-

Здоровье и общество

Примеры генетически обусловленных диагнозов редких и идиопатических состояний (диагностические одиссеи), а также опубликованные индивидуальные мониторинговые исследования для выявления ранних признаков заболевания (интенсивный мониторинг)

Категория	Источник	Тема	Значение	Цель исследования	Переменные/конечные точки	Полученные результаты
Диагностическая одиссея	Worthey E. A. и соавт., 2011 [27]	Мальчик 15 мес с кишечным заболеванием, похожим на болезнь Крона	Первое успешное использование секвенирования всего экзоста для выявления мутации, вызывающей заболевание	Секвенирование всего экзоста субъекта с рефрактерным воспалительным заболеванием кишечника	Выявление специфической мутации, вызывающей тяжелое воспаление кишечника	Миссенс-мутация была идентифицирована в гене, играющем роль в развитии воспалительной реакции. Трансплантация стволовых клеток вылечила пациента от болезни
	Bainbridge M. N. и соавт., 2011 [28]	14-летние близнецы со сложным двигательным расстройством	Преимущество секвенирования всего генома при лечении сложных заболеваний	Секвенирование полного генома близнецов со сложным двигательным расстройством	Выявление генетических мутаций, ответственных за неврологическое заболевание	Составная гетерозиготная мутация была идентифицирована в гене, ответственном за синтез дофамина и серотонина. Прием добавок с предшественником серотонина купировал симптомы
	O'Rawe J. A. и соавт., 2013 [29]	Мужчина 37 лет с тяжелым обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР)	Использование секвенирования полного генома при невро-психических заболеваниях	Секвенирование всего генома одного пациента с рефрактерным ОКР	Идентификация генетических маркеров нервно-психических заболеваний	Генетические варианты были обнаружены по крайней мере в трех генах, связанных с психоневрологическим заболеванием. Вариантов терапии не обнаружено
	Chen Y. Z. и соавт., 2014 [30]	Два ребенка с аутосомно-доминантной семейной дискинезией с лицевой миокимией (ДСЛМ)	Выявление новой миссенс-мутации как фактора, способствующего развитию этого комплексного двигательного расстройства	Секвенирование всего экзоста двух детей с ДСЛМ	Выявление вероятной причинной мутации изнурительного неврологического заболевания	У обоих субъектов была обнаружена аналогичная мутация в гене <i>ADCY5</i>
	Wartman L. D., 2015 [31]	Мужчина с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ)	Один из первых примеров использования полногеномного секвенирования для определения лекарственных мишеней для терапии ОЛЛ	Секвенирование всего генома одного субъекта с рецидивирующим ОЛЛ	Идентификация генетических мутаций, которые могут быть использованы в качестве мишеней для химиотерапевтических препаратов. Ремиссия ОЛЛ	Достигнута ремиссия после выявления целевой мутации. Проведена вторая аллогенная трансплантация стволовых клеток
Интенсивный мониторинг	Chen R. и соавт., 2012 [32]	54-летний здоровый мужчина	Первый отчет об интегративном личном «омикс-профиле» (iPOP) с геномным, транскриптомным, протеомным, метаболомным и аутоантител-профилями	Продольный мониторинг нескольких профилей «-омиков» для оценки состояния здоровья и болезней в течение 14 мес	Множественные факторы проанализированы и соотнесены с уровнями активности субъекта, диетой, приемом лекарств и развитием инфекций или других заболеваний	Риск заболевания можно оценить с помощью геномного секвенирования на основании развития инфекций, а затем диетета 2-го типа. Динамические изменения, отмеченные в «-омиках», которые могут быть полезны для раннего выявления и профилактики заболеваний
	Smarr, L., 2012 [33]	Мужчина 60+ лет с кишечным заболеванием	Комплексный мониторинг в течение целого десятилетия	Количественный самостоятельный подход к выявлению заболеваний и отслеживанию лечения	Геномика плюс продольный мониторинг стандартных биомаркеров, оценка образа жизни и микробиома	Развилась болезнь Крона. Регулярные измерения ряда маркеров воспаления и микробиома кала доказали клиническую полезность
	David L. A. и соавт., 2014 [34]	Два здоровых мужчины, возраст неизвестен	Ежедневный анализ микробиома кишечника и слюны в течение года	Исследование того, как образ жизни может повлиять на микробные сообщества человека	Были измерены данные о диете, физических упражнениях и поездках, а также ежедневная оценка микробных сообществ кишечника и слюны	Сообщества микробов в целом были стабильными, за исключением периодов кишечной инфекции (пищевое отравление) и поездок за пределы США, когда наблюдались глубокие изменения
	Forsdyke D. R., 2015 [35]	60-летний мужчина с гипертензией	Обнаружение сезонных изменений чувствительности к гипотензивным средствам у одного человека	Определите, будут ли изменения артериального давления в летнее время достаточно значительными, чтобы потребовать корректировки доз различных гипотензивных препаратов	Ежедневные или два раза в день измерения артериального давления коррелировали с наружной температурой в течение более 12 лет	Выявлена чувствительность к блокатору рецепторов ангиотензина II лозартану в летний период, требующая корректировки дозировки для предотвращения гипотензии
	Trammell S. A. и соавт., 2016 [36]	52-летний здоровый мужчина	Первое клиническое испытание фармакокинетики никотинамида рибозида (НР) на людях	Определите биодоступность НР при приеме в качестве витамина — предшественника никотинамида адениндинуклеотида (NAD ⁺)	Субъект принимал ежедневные дозы НР, затем несколько раз измерял уровни NAD ⁺ и его метаболитов в крови	Уровни NAD ⁺ действительно повысились после приема НР, и новый метаболит, адениндинуклеотид никотиновой кислоты (NAAD), был идентифицирован в пути НР к NAD ⁺

дователей в области здравоохранения в отношении использования в качестве средства не только для сбора данных о состоянии здоровья с помощью различных приложений, но и для предоставления консультаций, получения обратной связи и изображений, обучения или соединения с другими ресурсами, которые могут принести пользу человеку с нарушением состояния здоровья. Это привело к появлению концепции «цифровой терапии». Было создано приложение для смартфонов, предназначенное для лечения и оказания помощи человеку [39]. Контент, предоставляемый цифровым терапевтическим приложением для пациента, может варьировать в зависимости от того, что известно об этом человеке и его реакции на информацию, предоставленную в приложении. Таким образом, можно персонализировать приложение [40]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) разработало руководящие принципы для регистрации цифровых терапевтических средств как добросовестных, возмещаемых страховкой, одобренных медицинских технологий и начал оценивать и одобрять многие из них. Первым одобренным в 2017 г. FDA цифровым терапевтическим приложением стало приложение для лечения наркозависимости [41].

Персонализированные вмешательства, связанные с фертильностью и бесплодием. Стратегии и подходы персонализированной медицины могут быть применены и к лечению бесплодия. Например, было предложено использовать данные о пациентах, посещающих клиники репродуктивной медицины, для анализа моделей индивидуальных профилей пациентов, которые могут пролить свет на различия в показателях фертильности, причинах бесплодия, реакциях на вмешательства, направленные на повышение фертильности, включая экстракорпоральное оплодотворение [42]. В контексте использования цифровой медицины были выдвинуты предложения по разработке приложений для смартфонов, которые могли бы предоставлять персонализированный обучающий контент для контроля за зачатием и течением беременности [43]. Также были выявлены генетические варианты, которые влияют на фертильность и могут использоваться для подтверждения диагноза бесплодия или индивидуальных планов вмешательства [44, 45].

В дополнение к этим более традиционным подходам к персонализированным вмешательствам существует ряд новых стратегий повышения фертильности у женщин, которые выходят за рамки традиционных способов стимуляции яичников [46]. Например, теперь можно обеспечить криоконсервацию ооцитов и яичников, а затем имплантировать их позже с целью наступления желаемой беременности [47]. Такая процедура, базирующаяся на манипуляциях с аутологичными клетками и учитывающая то, что сроки наступления беременности устанавливает сама пациентка, является в высшей степени персонализированной. Однако эта процедура будет работать только в том случае, если сохранив-

шиеся ткани будут жизнеспособными и не поврежденными, хотя в теории генетические дефекты в этих тканях могут быть исправлены с использованием методов редактирования генов [48]. Более футуристическим и противоречивым персонализированным вмешательством в фертильность выглядит концепция «гаметогенез *in vitro*», согласно которой можно использовать технологии перепрограммирования клеток для генерации сперматозоидов и яйцеклеток из других клеток человека, подвергшихся методикам редактирования для генерации гамет *de novo* [49].

Заключение

Индивидуализация медицинской практики в определенных случаях, вероятно, неизбежна. Доступность современных биомедицинских технологий, таких как секвенирование ДНК, протеомика, метаболомика, тераностика, появление устройств беспроводного мониторинга позволяют осуществлять персонифицированный подход к ранней, субклинической диагностике, индивидуализации лечения с целью получения максимальной эффективности и минимальной токсичности терапии, предупреждения рецидива заболевания и его профилактики. Будущие задачи заключаются не только в поиске новых способов разносторонней характеристики пациента, но и в персонализации терапии, создании индивидуальных лекарственных схем и схем профилактики заболеваний.

Действующий в настоящее время порядок тестирования новых лекарственных препаратов на животных моделях уходит в прошлое. Вероятно, новый вектор развития направлен на использование более релевантных моделей на базе культур клеток человека. Подобный подход позволит не только изучать фармакодинамику препаратов, но и осуществлять персонифицированный подбор лекарственной терапии с учетом характера заболевания и коморбидного фона пациента. Технология клеточных аватаров позволит прогнозировать развитие заболеваний и, возможно, продолжительность жизни.

Персонифицированный подход в репродуктологии, опирающийся на генетические исследования, позволит ликвидировать ряд наследственных, орфанных заболеваний в XXI в., подобно тому как работы в области иммунологии и разработка вакцин позволили в XX в. ликвидировать черную оспу.

Исследование не имело спонсорской поддержки.
Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Schork N. J. Time for one-person trials. *Personal. Med.* 2015;520(7549):609–11.
- Lillie E. O., Patay B., Diamant J., Issell B., Topol E. J., Schork N. J. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Personal. Med.* 2011;8(2):161–73.
- Duan N., Kravitz R. L., Schmid C. H. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *J. Clin. Epidemiol.* 2013;66(8 Suppl):S21–8.
- Scuffham P. A., Nikles J., Mitchell G. K., Yelland M. J., Vine N., Poulos C. J., Pillans P. I., Bashford G., del Mar C., Schluter P. J.,

Здоровье и общество

- Glasziou P. Using N-of-1 trials to improve patient management and save costs. *J. Gen. Intern. Med.* 2010;25(9):906–13.
5. Daza E. J. Causal analysis of self-tracked time series data using a counterfactual framework for N-of-1 trials. *Methods Inf. Med.* 2018;57(1):e10–e21.
 6. Swan M. The quantified self: fundamental disruption in big data science and biological discovery. *Big Data.* 2018;1(2):85–99.
 7. Biankin A. V., Piantadosi S., Hollingsworth S. J. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature.* 2015;526(7573):361–70.
 8. Simon R., Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013;12(5):358–69.
 9. Chen Y., Elenee Argentinis J. D., Weber G. IBM Watson: How cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research. *Clin. Ther.* 2016;38(4):688–701.
 10. Klasnja P., Hekler E. B., Shiffman S., Boruvka A., Almirall D., Tewari A., Murphy S. Microrandomized trials: An experimental design for developing just-in-time adaptive interventions. *Health Psychol.* 2015;34S:1220–8.
 11. Laber E. B., Lizotte D. J., Qian M., Pelham W. E., Murphy S. A. Dynamic treatment regimens: technical challenges and applications. *Electron. J. Stat.* 2014;8(1):1225–72.
 12. Chakraborty B., Murphy S. A. Dynamic Treatment Regimes. *Ann. Rev. Stat. Appl.* 2014;1:447–64.
 13. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663–76.
 14. Beltrao-Braga P. C., Pignatari G. C., Russo F. B., Fernandes I. R., Muotri A. R. In-a-dish: induced pluripotent stem cells as a novel model for human diseases. Part A. *J. Int. Soc. Analyt. Cytol.* 2013;83(1):11–7.
 15. Sayed N., Liu C., Wu J. C. Translation of human-induced pluripotent stem cells: from clinical trial in a dish to precision medicine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(18):2161–76.
 16. Wu J., Izpisua Belmonte J. C. Stem Cells: A renaissance in human biology research. *Cell.* 2016;165(7):1572–85.
 17. Uppada V., Gokara M., Rasineni G. K. Diagnosis and therapy with CRISPR advanced CRISPR based tools for point of care diagnostics and early therapies. *Gene.* 2018 May 20;656:22–9.
 18. Ho B. X., Pek N. M. Q., Soh B. S. Disease modeling using 3D organoids derived from human induced pluripotent stem cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2018 Mar 21;19(4):936.
 19. Aboulkheyr Es. H., Montazeri L., Aref A. R., Vosough M., Baharvand H. Personalized cancer medicine: an organoid approach. *Trends Biotechnol.* 2018;36(4):358–71.
 20. Crystal A. S., Shaw A. T., Sequist L. V., Friboulet L., Niederst M. J., Lockerman E. L., Frias R. L., Gainor J. F., Amzallag A., Greninger P., Lee D., Kalsy A., Gomez-Garaballo M., Elamine L., Howe E., Hur W., Lifshits E., Robinson H. E., Katayama R., Faber A. C., Award M. M., Ramaswamy S., Mino-Kenudson M., Iafrate A. J., Benes C. H., Engelman J. A. Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer. *Science.* 2014;346(6216):1480–6.
 21. Jonas O., Landry H. M., Fuller J. E., Santini J. T. Jr, Baselga J., Tepper R. I. An implantable microdevice to perform high-throughput in vivo drug sensitivity testing in tumors. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(284):284ra57.
 22. Klinghoffer R. A., Bahrami S. B., Hatton B. A., Frazier J. P., Moreno-Gonzalez A., Strand A. D., Kerwin W. S., Casalini J. R., Thirstrup D. J., You S., Morris S. M., Watts K. L., Veiseh M., Grenley M. O., Trtyak I., Dey J., Carleton M., Beirne E., Pedro K. D., Ditzler S. H., Girard E. J., Deckwerth T. L., Bertout J. A., Meleo K. A., Filvaroff E. H., Chopra R., Press O. W., Olson J. M. A technology platform to assess multiple cancer agents simultaneously within a patient's tumor. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(284):284ra58.
 23. Rintont D. A., Daley G. Q. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature.* 2012;481(7381):295–30.
 24. Appelboom G., Camacho E., Abraham M. E., Bruce S. S., Dumont E. L., Zacharia B. E. Smart wearable body sensors for patient self-assessment and monitoring. *Arch. Pub. Health.* 2014;72(1):28.
 25. Swan M. The quantified self: fundamental disruption in big data science and biological discovery. *Big Data.* 2013;1(2):85–99.
 26. Schork N. J., Nazor K. Integrated genomic medicine: a paradigm for rare diseases and beyond. *Adv. Genet.* 2017;97:81–113.
 27. Worthey E. A., Mayer A. N., Syverson G. D., Helbling D., Bonacci B. B., Decker B., Serpe J. M. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *J. Med. Genet.* 2011;13(3):255–62.
 28. Bainbridge M. N., Wiszniewski W., Murdock D. R., Friedman J., Gonzaga-Jauregui C., Newsham I. Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Sci. Transl. Med.* 2011;3(87):87re3.
 29. O'Rawe J. A., Fang H., Rynearson S., Robison R., Kiruluta E. S., Higgins G. Integrating precision medicine in the study and clinical treatment of a severely mentally ill person. *Peer J.* 2013;1:e177.
 30. Chen Y. Z., Friedman J. R., Chen D. H., Chan G. C., Bloss C. S., Hisama F. M. Gain-of-function ADCY5 mutations in familial dyskinesia with facial myokymia. *Ann. Neurol.* 2014;75(4):542–9.
 31. Wartman L. D. A case of me: clinical cancer sequencing and the future of precision medicine. *Cold Spring Harbour Mol. Case Stud.* 2015;1(1):a000349.
 32. Chen R., Mias G. I., Li-Pook-Tham J., Jiang L., Lam H. Y., Chen R., Miriami E. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Ann. Neurol.* 2012;148(6):1293–307.
 33. Smarr L. Quantifying your body: a how-to guide from a systems biology perspective. *J. Biotechnol.* 2012;7(8):980–91.
 34. David L. A., Materna A. C., Friedman J., Campos-Baptista M. I., Blackburn M. C., Perrotta A., Erdman S. E., Alm E. J. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol.* 2014;15(7):R89.
 35. Forsdyke D. R. Summertime dosage-dependent hypersensitivity to an angiotensin II receptor blocker. *Biomed Res.* 2015;8:227. doi: 10.7287/peerj.preprints.144v2
 36. Trammell S. A., Schmidt M. S., Weidemann B. J., Redpath P., Jaksch F., Dellinger R. W. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat. Commun.* 2016;7:12948.
 37. Schork N. J. Genetic parts to a preventive medicine whole. *Genome Med.* 2013;5(6):54.
 38. Patel C. J., Sivasdas A., Tabassum R., Preetpreem T., Zhao J., Arafat D. Whole genome sequencing in support of wellness and health maintenance. *Genome Med.* 2013;5(6):58.
 39. Sverdlov O., van Dam J., Hannesdottir K., Thornton-Wells T. Digital Therapeutics: An Integral Component of Digital Innovation in Drug Development. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018 Jul;104(1):72–80.
 40. Kaner E. F., Beyer F. R., Garnett C., Crane D., Brown J., Muirhead C. Personalised digital interventions for reducing hazardous and harmful alcohol consumption in community-dwelling populations. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 Sep 25;9(9):CD011479.
 41. Iacoviello B. M., Steiner J. R., Klein D. B., Silver T. L., Berger A. G., Luo S. X. Clickotine, A Personalized Smartphone App for Smoking Cessation: Initial Evaluation. *J. Med. Internet Res.* 2017;5(4):e56.
 42. Jungheim E. S., Carson K. R. Leveraging real-world data to move toward more personalized fertility treatment. *Fertil. Steril.* 2018;109(4):608–9.
 43. Van Dijk M. R., Koster M. P. H., Willemsen S. P., Huijgen N. A., Laven J. S. E., Steegers-Theunissen R. P. M. Healthy preconception nutrition and lifestyle using personalized mobile health coaching is associated with enhanced pregnancy chance. *Reproduct. Biomed.* 2017;35(4):453–60.
 44. Yurttas Beim P., Parfitt D. E., Tan L., Sugarman E. A., Hu-Seliger T., Clementi C. At the dawn of personalized reproductive medicine: opportunities and challenges with incorporating multigene panel testing into fertility care. *J. Assist. Reproduct. Genet.* 2017;34(12):1573–6.
 45. DeAngelis A. M., Roy-O'Reilly M., Rodriguez A. Genetic alterations affecting cholesterol metabolism and human fertility. *Biol. Reproduct.* 2014;91(5):117.
 46. Jungheim E. S., Meyer M. F., Broughton D. E. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Semin. Reproduct. Med.* 2015;33(2):77–82.
 47. Tao T., Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J. Assist. Reproduct. Genet.* 2008;25(7):287–96.
 48. Geel T. M., Ruiters M. H. J., Cool R. H., Halby L., Voshart D. C., Andrade Ruiz L. The past and presence of gene targeting: from chemicals and DNA via proteins to RNA. *Philos. Transact. Royal Soc. B: Biol. Sci.* 2018;373(1748):20170077.
 49. Nagamatsu G., Hayashi K. Stem cells, in vitro gametogenesis and male fertility. *Reproduction.* 2017;154(6):F79–F91.

REFERENCES

1. Schork N. J. Time for one-person trials. *Personal. Med.* 2015;520(7549):609–11.
2. Lillie E. O., Patay B., Diamant J., Issell B., Topol E. J., Schork N. J. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Personal. Med.* 2011;8(2):161–73.
3. Duan N., Kravitz R. L., Schmid C. H. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *J. Clin. Epidemiol.* 2013;66(8 Suppl):S21–8.
4. Scuffham P. A., Nikles J., Mitchell G. K., Yelland M. J., Vine N., Poulos C. J., Pillans P. I., Bashford G., del Mar C., Schluter P. J., Glasziou P. Using N-of-1 trials to improve patient management and save costs. *J. Gen. Intern. Med.* 2010;25(9):906–13.
5. Daza E. J. Causal analysis of self-tracked time series data using a counterfactual framework for N-of-1 trials. *Methods Inf. Med.* 2018;57(1):e10–e21.
6. Swan M. The quantified self: fundamental disruption in big data science and biological discovery. *Big Data.* 2018;1(2):85–99.
7. Biankin A. V., Piantadosi S., Hollingsworth S. J. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature.* 2015;526(7573):361–70.
8. Simon R., Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013;12(5):358–69.
9. Chen Y., Elenee Argentinis J. D., Weber G. IBM Watson: How cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research. *Clin. Ther.* 2016;38(4):688–701.
10. Klasnja P., Hekler E. B., Shiffman S., Boruvka A., Almirall D., Tewari A., Murphy S. Microrandomized trials: An experimental design for developing just-in-time adaptive interventions. *Health Psychol.* 2015;34S:1220–8.
11. Laber E. B., Lizotte D. J., Qian M., Pelham W. E., Murphy S. A. Dynamic treatment regimens: technical challenges and applications. *Electron. J. Stat.* 2014;8(1):1225–72.
12. Chakraborty B., Murphy S. A. Dynamic Treatment Regimes. *Ann. Rev. Stat. Appl.* 2014;1:447–64.
13. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126(4):663–76.
14. Beltrao-Braga P. C., Pignatari G. C., Russo F. B., Fernandes I. R., Muotri A. R. In-a-dish: induced pluripotent stem cells as a novel model for human diseases. Part A. *J. Int. Soc. Analyt. Cytol.* 2013;83(1):11–7.
15. Sayed N., Liu C., Wu J. C. Translation of human-induced pluripotent stem cells: from clinical trial in a dish to precision medicine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(18):2161–76.
16. Wu J., Izpisua Belmonte J. C. Stem Cells: A renaissance in human biology research. *Cell.* 2016;165(7):1572–85.
17. Uppada V., Gokara M., Rasineni G. K. Diagnosis and therapy with CRISPR advanced CRISPR based tools for point of care diagnostics and early therapies. *Gene.* 2018 May 20;656:22–9.
18. Ho B. X., Pek N. M. Q., Soh B. S. Disease modeling using 3D organoids derived from human induced pluripotent stem cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2018 Mar 21;19(4):936.
19. Aboulkheyr Es. H., Montazeri L., Aref A. R., Vosough M., Baharvand H. Personalized cancer medicine: an organoid approach. *Trends Biotechnol.* 2018;36(4):358–71.
20. Crystal A. S., Shaw A. T., Sequist L. V., Friboulet L., Niederst M. J., Lockerman E. L., Frias R. L., Gainor J. F., Amzallag A., Greninger P., Lee D., Kalsy A., Gomez-Garaballo M., Elamine L., Howe E., Hur W., Lifshits E., Robinson H. E., Katayama R., Faber A. C., Award M. M., Ramaswamy S., Mino-Kenudson M., Infante A. J., Benes C. H., Engelman J. A. Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer. *Science.* 2014;346(6216):1480–6.
21. Jonas O., Landry H. M., Fuller J. E., Santini J. T. Jr, Baselga J., Tepper R. I. An implantable microdevice to perform high-throughput in vivo drug sensitivity testing in tumors. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(284):284ra57.
22. Klinghoffer R. A., Bahrami S. B., Hatton B. A., Frazier J. P., Moreno-Gonzalez A., Strand A. D., Kerwin W. S., Casalini J. R., Thirstrup D. J., You S., Morris S. M., Watts K. L., Veiseh M., Grenley M. O., Trtyak I., Dey J., Carleton M., Beirne E., Pedro K. D., Ditzler S. H., Girard E. J., Deckwerth T. L., Bertout J. A., Meleo K. A., Filvaroff E. H., Chopra R., Press O. W., Olson J. M. A technology platform to assess multiple cancer agents simultaneously within a patient's tumor. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(284):284ra58.
23. Robinton D. A., Daley G. Q. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature.* 2012;481(7381):295–30.
24. Appelboom G., Camacho E., Abraham M. E., Bruce S. S., Dumont E. L., Zacharia B. E. Smart wearable body sensors for patient self-assessment and monitoring. *Arch. Pub. Health.* 2014;72(1):28.
25. Swan M. The quantified self: fundamental disruption in big data science and biological discovery. *Big Data.* 2013;1(2):85–99.
26. Schork N. J., Nazor K. Integrated genomic medicine: a paradigm for rare diseases and beyond. *Adv. Genet.* 2017;97:81–113.
27. Worthey E. A., Mayer A. N., Syverson G. D., Helbling D., Bonacci B. B., Decker B., Serpe J. M. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *J. Med. Genet.* 2011;13(3):255–62.
28. Bainbridge M. N., Wiszniewski W., Murdock D. R., Friedman J., Gonzaga-Jauregui C., Newsham I. Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Sci. Transl. Med.* 2011;3(87):87re3.
29. O'Rawe J. A., Fang H., Rynearson S., Robison R., Kiruluta E. S., Higgins G. Integrating precision medicine in the study and clinical treatment of a severely mentally ill person. *Peer J.* 2013;1:e177.
30. Chen Y. Z., Friedman J. R., Chen D. H., Chan G. C., Bloss C. S., Hisama F. M. Gain-of-function ADCY5 mutations in familial dyskinesia with facial myokymia. *Ann. Neurol.* 2014;75(4):542–9.
31. Wartman L. D. A case of me: clinical cancer sequencing and the future of precision medicine. *Cold Spring Harbour Mol. Case Stud.* 2015;1(1):a000349.
32. Chen R., Mias G. I., Li-Pook-Than J., Jiang L., Lam H. Y., Chen R., Miriami E. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Ann. Neurol.* 2012;148(6):1293–307.
33. Smarr L. Quantifying your body: a how-to guide from a systems biology perspective. *J. Biotechnol.* 2012;7(8):980–91.
34. David L. A., Materna A. C., Friedman J., Campos-Baptista M. I., Blackburn M. C., Perrotta A., Erdman S. E., Alm E. J. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol.* 2014;15(7):R89.
35. Forsdyke D. R. Summertime dosage-dependent hypersensitivity to an angiotensin II receptor blocker. *Biomed Res.* 2015;8:227. doi: 10.7287/peerj.preprints.144v2
36. Trammell S. A., Schmidt M. S., Weidemann B. J., Redpath P., Jaksch F., Dellinger R. W. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat. Commun.* 2016;7:12948.
37. Schork N. J. Genetic parts to a preventive medicine whole. *Genome Med.* 2013;5(6):54.
38. Patel C. J., Sivadas A., Tabassum R., Preepreem T., Zhao J., Arafat D. Whole genome sequencing in support of wellness and health maintenance. *Genome Med.* 2013;5(6):58.

Здоровье и общество

39. Sverdlov O., van Dam J., Hannesdottir K., Thornton-Wells T. Digital Therapeutics: An Integral Component of Digital Innovation in Drug Development. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018 Jul;104(1):72–80.
40. Kaner E. F., Beyer F. R., Garnett C., Crane D., Brown J., Muirhead C. Personalised digital interventions for reducing hazardous and harmful alcohol consumption in community-dwelling populations. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 Sep 25;9(9):CD011479.
41. Iacoviello B. M., Steinerman J. R., Klein D. B., Silver T. L., Berger A. G., Luo S. X. Clickotine, A Personalized Smartphone App for Smoking Cessation: Initial Evaluation. *J. Med. Internet Res.* 2017;5(4):e56.
42. Jungheim E. S., Carson K. R. Leveraging real-world data to move toward more personalized fertility treatment. *Fertil. Steril.* 2018;109(4):608–9.
43. Van Dijk M. R., Koster M. P. H., Willemsen S. P., Huijgen N. A., Laven J. S. E., Steegers-Theunissen R. P. M. Healthy preconception nutrition and lifestyle using personalized mobile health coaching is associated with enhanced pregnancy chance. *Reproduct. Biomed.* 2017;35(4):453–60.
44. Yurttas Beim P., Parfitt D. E., Tan L., Sugarman E. A., Hu-Seliger T., Clementi C. At the dawn of personalized reproductive medicine: opportunities and challenges with incorporating multigene panel testing into fertility care. *J. Assist. Reproduct. Genet.* 2017;34(12):1573–6.
45. DeAngelis A. M., Roy-O'Reilly M., Rodriguez A. Genetic alterations affecting cholesterol metabolism and human fertility. *Biol. Reproduct.* 2014;91(5):117.
46. Jungheim E. S., Meyer M. F., Broughton D. E. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Semin. Reproduct. Med.* 2015;33(2):77–82.
47. Tao T., Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J. Assist. Reproduct. Genet.* 2008;25(7):287–96.
48. Geel T. M., Ruiters M. H. J., Cool R. H., Halby L., Voshart D. C., Andrade Ruiz L. The past and presence of gene targeting: from chemicals and DNA via proteins to RNA. *Philos. Transact. Royal Soc. B: Biol. Sci.* 2018;373(1748):20170077.
49. Nagamatsu G., Hayashi K. Stem cells, in vitro gametogenesis and male fertility. *Reproduction.* 2017;154(6):F79–F91.