

УДК 614.2(615.8:616-08-071):575.113

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-117-126

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

М.В.Антонюк<sup>1,2</sup>, Н.С.Юбицкая<sup>1</sup>, Т.А.Гвозденко<sup>1,2</sup>, С.В.Лебедев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

**РЕЗЮМЕ.** Персонализированный подход с учетом генотипа, индивидуальных особенностей пациента предоставляет широкие возможности для более эффективной профилактики, лечения и реабилитации. В обзоре представлены основные направления развития персонализированной медицины. Обосновывается перспективность развития персонализированной восстановительной медицины, включающей применение немедикаментозных методов. Обсуждаются исследования, свидетельствующие о влиянии физических факторов на геном. Показано, что лечебные эффекты физиотерапевтических факторов генетически детерминированы. Успехи в области физиогенетики обосновывают необходимость разработки и внедрения в практику персонализированных восстановительных технологий.

*Ключевые слова:* персонализированная восстановительная медицина, физические факторы, геном, профилактика, лечение, реабилитация.

## PROSPECTS FOR PERSONALIZED REHABILITATIVE MEDICINE

M.V.Antonyuk<sup>1,2</sup>, N.S.Yubitskaya<sup>1</sup>, T.A.Gvozdenko<sup>1,2</sup>, S.V.Lebedev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

<sup>2</sup>Pacific State Medical University, 4 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation

**SUMMARY.** A personalized approach, taking into account the genotype and individual characteristics of the patient, provides great opportunities for more effective prevention, treatment and rehabilitation. The review is focused on the main directions of personalized medicine. Prospects for the development of personalized rehabilitative medicine, including the use of non-drug methods, are described. Studies showing the influence of physical factors on the genome are discussed. It has been shown that the effects of physiotherapeutic factors are genetically determined. Advances in the field of physiogenetics indicate the need for developing and implementing personalized rehabilitative technologies.

*Key words:* personalized rehabilitative medicine, physical factors, genome, prevention, treatment, rehabilitation.

Персонализированный подход – мировой тренд здравоохранения, который основывается на результатах оценки его уникальных генетических, геномных, клинических и средовых характеристик. Разработка и внедрение технологий персонализированной медицины регламентированы в Стратегии развития меди-

цинской науки в Российской Федерации до 2025 года и Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации до 2035 года [1, 2]. Базис персонализированной медицины формируют достижения молекулярной медицины, которая бурно развивается во всем мире. В ее задачи входит изучение нормального

### Контактная информация

Наталья Сергеевна Юбицкая, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: natalia.yb@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Natalia S. Yubitskaya, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: natalia.yb@mail.ru

### Для цитирования:

Антонюк М.В., Юбицкая Н.С., Гвозденко Т.А., Лебедев С.В. Перспективы персонализированной восстановительной медицины // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С. 117–126. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-117-126

### For citation:

Antonyuk M.V., Yubitskaya N.S., Gvozdenko T.A., Lebedev S.V. Prospects for personalized rehabilitative medicine. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):117–126 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-117-126

состояния человека и патологического процесса с точки зрения работы генов, функционирования белков-посредников, отвечающих за доставку информации к различным органам и системам организма, взаимодействия клеток между собой.

Решающим шагом в создании основ персонализированной медицины явилось открытие генома человека, идентификация аллельных вариантов (полиморфизмов) генов, определяющих уникальное генетическое своеобразие каждого человека, и детерминирующих его предрасположенность к различным заболеваниям. Имеющиеся генетические особенности или детерминанты, которые не меняются в течение жизни, обуславливают его предрасположенность к тому или иному заболеванию. Задолго до полной расшифровки генома человека были установлены генетические маркеры (мутантные гены) и генетическая изменчивость локуса (полиморфизм) для более чем 25 мультифакториальных неинфекционных заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, бронхиальная астма, остеопороз и др. [3, 4]. Наибольшее число работ по определению персонализированных геномных характеристик связано с онкологией [5, 6].

С начала XXI века персонализированная медицина начала бурно развиваться, прежде всего, в направлении персонализации фармакотерапии [7, 8]. Одной из мотиваций развития фармакогенетики явился поиск причин неэффективности фармакотерапии по данным разных авторов для 30-60% пациентов с высокой частотой возникновения побочных эффектов [9]. Сегодня доказано, что на эффективность и безопасность фармакотерапии влияет носительство конкретных генетических маркеров [10–13]. Наибольшее клиническое значение имеют полиморфизмы генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств, а также транспортных белков-переносчиков, участвующих в процессах всасывания, распределения и выведения лекарственных средств. Активно изучается генетический полиморфизм ферментов биотрансформации I, II фазы – цитохром P450 (CYP), глюкуронилтрансфераза (UGT) и др., и транспортеров лекарственных средств (ABCB1, SLCO1B1 и др.), белковых компонентов рецепторов и транспортных каналов на клеточной мембране [11, 14, 15]. Установлены зависимости индивидуальной чувствительности пациентов к фармакотерапии от полиморфизма генов для ряда лекарственных средств – ингибиторов протонной помпы, антикоагулянтов, ангинальных, гипотензивных, бронхолитических препаратов [16–19]. Информацию о связи «ген–лекарственная реакция» включают в специальные фармакогеномные базы данных, которые могут быть использованы при разработке лекарств и назначении медикаментозной терапии [20–23].

Основным постулатом персонализированной медицины является положение о том, что для каждой бо-

лезни и каждого патологического проявления организма имеется молекулярно-генетическая мишень, которую можно использовать как для диагностики заболевания, так и для лекарственного воздействия. Главная цель персонализированной медицины – оптимизировать и персонализировать профилактику и лечение, избежать нежелательных побочных эффектов через выявление индивидуальных особенностей организма. Лечебные препараты при персонализированной медицине являются представителями таргетной терапии (target – цель), которые действуют точно.

Сегодня концепция персонализированной медицины включает следующие направления [24, 25]:

- предсказание на основе геномных данных вероятности возникновения того или иного заболевания с последующей разработкой профилактической индивидуальной схемы [26, 27];

- переход от традиционной клинической к персонализированной диагностике заболевания с учетом индивидуальных показателей пациента, в т.ч. биомаркеров различной молекулярной природы, с последующим сохранением биоматериала в течение всей его жизни [28, 29];

- выбор тактики лечения с учетом индивидуальных показателей пациентов, в т.ч. мониторинг лечения посредством биомаркеров, так называемая тераностика [30, 31];

- фармакологические аспекты, включающие индивидуальный подбор лекарственных средств путем сочетания геномных предсказаний и терапевтического лекарственного мониторинга [32, 33].

Персонализация в лечении не должна ограничиваться только лекарственной терапией, необходимо учитывать возможности применения и нелекарственных, в частности, физических методов лечения. Физиотерапевтические методы доказали свою эффективность и являются основой восстановительной медицины и реабилитации. Установлено, что ответная реакция организма на воздействие физических факторов и лечебные эффекты в популяции пациентов формируется по трем различным вариантам [34]. В наиболее многочисленной когорте (60-70% пациентов) происходит последовательное динамичное улучшение клинико-функциональных показателей после каждой последующей процедуры. В этой когорте пациентов ухудшения состояния на фоне проводимой немедикаментозной терапии не бывает. В другой когорте (20-30% пациентов) в течение первых процедур наблюдается стабильное состояние («плато») или ухудшение клинико-функциональных показателей с последующей положительной динамикой после 3-5 процедуры. В третьей когорте (до 10% пациентов) происходит немонотонное изменение (прирост и снижение) клинико-функциональных показателей после каждой процедуры в течение первых 3-5 процедур курса с последующей положительной динамикой. Тип ответной реакции зависит от ряда факторов, среди ко-

торых большое значение имеют фенотипические особенности.

Лечебно-профилактический эффект физиотерапевтических факторов может снижаться при синтропии (наличие двух и более связанных между собой заболеваний). Так, при коморбидном течении хронического холецистита и метаболического синдрома эффективность санаторно-курортного лечения снижается на 16% [35]. Клиническая эффективность стандартного санаторно-курортного комплекса у больных бронхиальной астмой и ожирением снижается на 11,8% [36]. Учитывая, что фенотип формируется на основе генотипа, закономерным является вопрос персонализации восстановительного лечения, учитывающего индивидуальные характеристики пациента. Однако количество публикаций, освещающих роль полиморфизма генов в формировании эффектов лечебных физических факторов и их влиянии на геном человека, весьма ограничено.

По мнению Г.Н.Пономаренко, В.С.Улащик [34] физические факторы можно рассматривать как перспективный инструмент воздействия на молекулярно-генетическом уровне. Клетка, как основополагающая структура, первой воспринимает внешнее воздействие, в том числе физиотерапевтическое [34]. С этих позиций изучение отклика клеточных и субклеточных структур на физиотерапевтическое воздействие является актуальным и обоснованным направлением фундаментальных исследований в области восстановительной медицины. Проблеме генетической детерминации индивидуальной чувствительности больных к лечебным физическим факторам посвящен ряд исследований, выполненных на кафедре курортологии и физиотерапии Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова. Выполненные работы заложили основы физиогенетики – раздела физиотерапии, изучающего индивидуальную чувствительность больных к лечебным физическим факторам, закономерности их влияния на функциональные свойства генома (экспрессию, нестабильность, межгенные взаимодействия и др.) и связанные с ним различные звенья патогенеза заболевания [37].

Разрабатывая персонализированный подход к лазеротерапии при сердечно-сосудистых заболеваниях, О.Б.Крысюк и соавт. [38] выявили различные детерминанты эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения у кардиологических больных. При этом состав детерминант эффективности у кардиологических больных при наличии сочетанной патологии зависел от основного заболевания. Доказано, что наиболее выраженные лечебные эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения при изолированных и сочетанных формах гипертонической болезни обусловлены монозиготным D/D-полиморфизмом/гена ангиотензин-превращающего фермента; при изолированных и сочетанных формах ишемической болезни сердца – монозиготным Glu/Glu-полиморфизмом гена эндоте-

лиальной синтазы оксида азота; при гипертонической болезни в сочетании с метаболическим синдромом – монозиготным 0/0-полиморфизмом гена рецептора брадикинина II типа; при гипертонической болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца – монозиготным T/T-полиморфизмом гена ангиотензиногена. Авторами разработаны математические модели прогноза эффективности низкоинтенсивной лазеротерапии кардиологических больных. Основу прогнозных моделей составили фенотипические и генетические детерминанты эффективности лазеротерапии – факторы, характеризующие клинический, метаболический и гемодинамический статус кардиологического пациента, а также полиморфизм генов, определяющих патогенез сердечно-сосудистой патологии. Разработанные математические модели дают возможность избирательно назначать лазеротерапию тем пациентам, у которых имеется достоверно высокий прогноз эффективности данного лечения. Предложена концепция персонализированной лазеротерапии у кардиологических больных, основанная на представлении о том, что эффективность лазеротерапии определяет гетерогенная совокупность показателей geno- и фенотипа пациента – детерминант эффективности [38].

В настоящее время с помощью лазерного излучения изучают геном человека и даже говорят о возможности его контроля при применении лазера и нанотехнологий [39]. Однако механизмы активации генетических структур остаются неясными. В работах Г.Е.Брилль и соавт., выполненных в разные годы [40–43], в эксперименте изучено влияние инфракрасного лазера на генетический аппарат клетки. Установлено, что облучение животных инфракрасным лазером влияет на содержание депротейдизированной ДНК, а также общего уровня РНК в клетках тимуса, селезенки и лимфатических узлов [40]. В более поздних работах изучалось влияние линейно-поляризованного лазерного излучения красной области спектра ( $\lambda=660$  нм, 1 Дж/см<sup>2</sup>) на процесс дегидратационной самоорганизации коровых гистонов H2A и H2B, формирующих нуклеосому. Гистоны – белки, входящие в состав хроматина, которые выполняют в ядре две основные функции: участвуют в упаковке нитей ДНК и осуществляют эпигенетическую регуляцию процессов транскрипции, репликации и репарации. Механизмы самоорганизации гистоновых белков и влияние физических факторов на этот процесс изучены недостаточно. В проведенных исследованиях показано, что лазерное излучение красного диапазона спектра оказывает влияние на структурообразование гистонов. При этом существует дифференциальная чувствительность различных классов гистонов к лазерному воздействию. По мнению авторов, изменения структуры и функции гистонов являются результатом структурных перестроек водного матрикса [41–43].

Проведены исследования возможности персонификации применения ультрафиолетового излучения – наиболее распространенного постоянно действующего

природного физического фактора. Благодаря своим лечебным свойствам метод ультрафиолетового облучения нашел широкое применение. Известно также, что ультрафиолетовое излучение может влиять на геном человека, легко повреждая структуры ДНК. Это может приводить к возникновению опасных мутаций даже далеко от места «контакта» [44]. Поэтому требуется обоснованный подбор терапевтических доз, которые вызывают максимальные положительные сдвиги в организме в сторону саногенеза. В исследовании Г.Н.Понмаренко и соавт. [45] определялись генетические детерминанты эффективности средневолнового ультрафиолетового облучения больных псориазом. Установлено, что терапевтический эффект ультрафиолетовой фототерапии больных псориазом реализуется посредством р53-зависимых механизмов программируемой клеточной гибели. Ген р53 характеризуется полиморфизмом Arg/Pro в кодоне 72, аллели которого имеют различную функциональную активность. По мнению авторов, присутствие у больных псориазом аргининового варианта белка р53 способствует более интенсивной индукции программируемой клеточной гибели под действием ультрафиолетовых лучей, в первую очередь клеток Лангерганса и Т-лимфоцитов в области псориазических высыпаний. Авторы показали, что наличие у пациента пролинового аллеля снижает терапевтический эффект ультрафиолетового облучения.

Интересны работы, освещающие роль генов в реализации лечебных эффектов климатотерапии. Показано, что эффективность климатотерапии зависит от полиморфизма изучаемых генов и максимальна у больных с GG-полиморфизмом гена Ca<sup>2+</sup>-АТФазы, GT-полиморфизмом гена фосфоламбана, ArgGly-полиморфизмом гена beta1-адренорецептора и 19/19-полиморфизмом гена инсулиноподобного фактора роста 1-го типа. Выявлено аддитивное взаимодействие генов Ca<sup>2+</sup>-АТФазы и beta1-адренорецептора в формировании кардиотонического эффекта климатотерапии [46].

Дискутируется генотоксический эффект, опосредованный внутривенными инфузиями озонированного физиологического раствора. Продемонстрировано индуцируемое озонотерапией обратимое одностороннее повреждение ДНК в лейкоцитах человека *in vitro*, опосредованное формированием H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [47]. В работах О.Ю.Кытиковой и соавт. показано, что с помощью медицинского озона можно управлять генотоксическим эффектом окислительного стресса у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [48]. Исследуя 8-ОНдГ как маркер окислительной модификации ДНК у пациентов с ХОБЛ зрелого, пожилого и старческого возраста авторы убедительно продемонстрировали возраст-зависимое окислительное повреждение ДНК при ХОБЛ [49]. При изучении действия медицинского озона в условиях *in vitro* и *in vivo* в различных режимах дозирования у лиц старших воз-

растных групп доказано, что пролонгированный курс внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора в низких концентрациях позволяет предотвращать окислительное повреждение геномного аппарата клетки, вызванное хроническим воспалением у пациентов с ХОБЛ [50, 51]. Результаты исследования подтверждают целесообразность персонализации в выборе физиотерапевтических методов.

Необходимость дальнейшего развития персонализированной восстановительной медицины очевидна. Это помогает избежать неэффективных методов воздействия или его осложнений. Однако разработка персонализированных восстановительных технологий и внедрение в практику сопряжено с большими трудностями (организационными, экономическими, кадровыми). К тому же ученые, занимающиеся этой проблемой, подчеркивают, что выявленные генетические предикторы эффективности физических факторов нельзя признать окончательными при оценке эффекта взаимодействия двух и более генов. Персонализированная физиотерапия может рассматриваться шире, чем предсказание эффекта лечения, основанное на генетическом анализе. Для усиления персонализированных подходов, как отмечают специалисты, необходимо в клинических рекомендациях расширять разделы по выбору лечения с учетом возрастных, гендерных аспектов, коморбидности, функциональных, метаболических детерминант эффективности [52].

### Заключение

Разработка персонализированных подходов восстановительного лечения с использованием физиотерапевтических методов находится в начале пути своего развития. Успехом являются доказательства генетической детерминированности лечебных эффектов физиотерапевтических факторов, а также непосредственного влияния физических факторов на геном клеток. Знание профильных биомаркеров позволяет принимать решение о назначении лечебных физических факторов и прогнозировать лечебный эффект, исходя из индивидуального профиля генной экспрессии пациента. Концепция дальнейшего становления персонализированной восстановительной медицины предполагает взаимосвязь между диагностикой заболевания с учетом генетических и фенотипических характеристик пациента и выбором тактики лечения, включающей клинико-генеалогический анализ и определение профильных биомаркеров не только для коррекции лекарственной терапии, но и для проведения адекватных генотипу лечебно-профилактических мероприятий. Несмотря на то, что на персонализированную медицину возлагаются большие надежды, а исследования показывают обнадеживающие результаты в профилактике и лечении ряда хронических заболеваний, существует еще много нерешенных проблем. Реализация идей персонализированной восстановительной медицины требует скоординированного усилия специалистов и

заинтересованных сторон в области здравоохранения.

**Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

**Conflict of interest**

*The authors declare no conflict of interest*

**Источники финансирования**

*Исследование проводилось без участия спонсоров*

**Funding Sources**

*This study was not sponsored*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 г. №254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года». URL: <https://clck.ru/SKi9>
2. Указ Президента Российской Федерации от 01.12.2016 г. №642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». URL: <https://clck.ru/SKiCV>
3. Brunette C.A., Miller S.J., Majahalme N., Hau C., MacMullen L., Advani S., Ludin S.A., Zimolzak A.J., Vassy J.L. Pragmatic Trials in Genomic Medicine: The Integrating Pharmacogenetics In Clinical Care (I-PICC) Study // Clin. Transl. Sci. 2020. Vol.13, Iss.2. P.381–390. <https://doi.org/10.1111/cts.12723>
4. Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Перфильев А.В., Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Фатхутдинов И.Р., Мусиенко С.В., Никогосов Д.А., Жегулина И.О., Бавыкина Л.Г., Потешкин Ю.Е. От персонализированной к точной медицине // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т.13, №1. С.69–79. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79>
5. Бурденный А.М., Лукина С.С., Заварыкина Т.М., Пронина И.В., Бреннер П.К., Капралова М.А., Аткарская М.В., Филиппова Е.А., Иванова Н.А., Круглова М.П., Белова М.В., Бахрушина Е.О., Брага Э.А., Логинов В.И. Фармакогенетика лекарственных веществ при раке молочной железы и новые возможности улучшения их биодоступности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т.63, №4. С.137–150. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.04.137-150>
6. Боброва О.П., Дыхно Ю.А., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Зырянов С.К. Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты персонализированной анальгетической терапии фентанилом ТТС в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2018. Т.17, №3. С.94–100. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-3-94-100>
7. Krebs K., Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good // Human Genomics. 2019. Vol.13. Article number 39. <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0229-z>
8. Relling M.V., Evans W.E. Pharmacogenomics in the clinic // Nature. 2015. Vol.526, №7573. P.343–350. <https://doi.org/10.1038/nature15817>
9. Горбат Т.В., Нечесова Т.А., Ливенцева М.М., Коробко И.Ю. Артериальная гипертензия и гипомagnesемия: патогенетические возможности эффективного контроля артериального давления // Лечебное дело. 2015. №1(41). С.7–10.
10. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Иващенко Д.В., Сосин Д.Н., Ершов Е.Е., Сосина К.А., Ахметова Л.Ш., Воликова О.В., Бейбалалева Т.З., Незнанов Н.Г. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: актуальное состояние проблемы // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2016. №3. С.67–80. URL: [https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/33?locale=ru\\_RU#](https://www.bekhterevreview.com/jour/article/view/33?locale=ru_RU#)
11. Хохлов Л.К., Лукьянов Н.Е. Фармакогенетика антидепрессантов: от генетических находок к предсказательным стратегиям // Acta Biomedica Scientifica. 2019. Т.4, №2. С.33–43. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.5>
12. Davis M.E. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment // Clin. J. Oncol. Nurs. 2016. Vol.20, №5. P.2–8. doi: 10.1188/16.CJON.S1.2-8
13. Weinshilboum R.M., Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response // Mayo Clin. Proc. 2017. Vol.92, №11. P.1711–1722. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.001
14. Zhou Y., Ingelman-Sundberg M., Lauschke V.M. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects // Clin. Pharmacol. Ther. 2017. Vol.102, №4. P.688–700. doi: 10.1002/cpt.690
15. Xie Q., Xiang Q., Mu G., Ma L., Chen S., Zhou S., Hu K., Zhang Z., Cui Y., Jiang J. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis // Curr. Pharm. Des. 2018. Vol.24, №30. P.3558–3565. doi: 10.2174/1381612824666181018153641
16. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Пинелис В.Г., Тюменцева Е.С. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, №2. С.20–31. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-2-20-31>
17. Кропачева Е.С. Фармакогенетика антитромботических препаратов: современное состояние проблемы // Атеротромбоз. 2018. №2. С.115–129. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-115-129>
18. Леонова М.В. Новые данные по фармакогенетике в развитии артериальной гипертензии и влиянию на эффективность амлодипина // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2018. №1. С.4–8. <https://doi.org/10.24411/2588->

0527-2018-10001

19. Raymond J., Imbert L., Cousin T., Duflo T., Varin, R., Wils J., Lamoureux F. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review // *J. Pers. Med.* 2021. Vol.11, №1. Article number 37. <https://doi.org/10.3390/jpm11010037>

20. van der Wouden C.H., Cambon-Thomsen A., Cecchin E., Cheung K.C., Dávila-Fajardo C.L., Deneer V.H., Dolžan V., Ingelman-Sundberg M., Jönsson S., Karlsson M. O, Kriek M., Mitropoulou C., Patrinos G.P., Pirmohamed M., Samwald M., Schaeffeler E., Schwab M., Steinberger D., Stingl J., Sunder-Plassmann G., Toffoli G., Turner R. M., van Rhenen M. H., Swen J.J., Guchelaar H-J. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the ubiquitous pharmacogenomics consortium // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol.101, №3. P.341–358. doi: 10.1002/cpt.602

21. Богуш Н.В. Персонализированная медицина в России: современное состояние и основные направления развития // *Инновации в здоровье нации: сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 2018. С.41–45.*

22. Докукина Т.В., Гилеп А.А., Голубева Т.С., Махров М.В., Гайдукевич И.В. Совершенствование фармакогенетического тестирования с целью персонализации терапии – доктрина мирового развития здравоохранения // *Медицинские Новости.* 2017. №5. С.45–49.

23. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины // *Профилактическая медицина.* 2019. Т.22, №3. С.26–30. <https://doi.org/10.17116/profmed20192203126>

24. Дедов И.И. Персонализированная медицина // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2019. Т.74, №1. С.61–70. <https://doi.org/10.15690/vramn1108>

25. Personalized Medicine Coalition (PMC). URL: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org>

26. Patrinos G.P., Mitropoulou C. Measuring the value of pharmacogenomics evidence // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol.102, №5. P.739–741. <https://doi.org/10.1002/cpt.743>

27. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine // *Nat. Med.* 2012. Vol.18, №3. Article number 326. <https://doi.org/10.1038/nm0312-326>

28. Volpi S., Bult C.J., Chisholm R.L., Deverka P.A., Ginsburg G.S., Jacob H.J., Kasapi M., McLeod H.L., Roden D.M., Williams M.S., Green E.D., Rodriguez L.L., Aronson S., Cavallari L.H., Denny J.C., Dressler L.G., Johnson J.A., Klein T. E., Leeder J. S., Piquette-Miller M., Perera M., Rasmussen-Torvik L.J., Rehm H.L., Ritchie M.D., Skaar T.C., Wagle N., Weinshilboum R., Weitzel K.W., Wildin R., Wilson J., Manolio T.A., Relling M.V. Research directions in the clinical implementation of pharmacogenomics: an overview of US programs and projects // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol.103, №5. P.778–86. <https://doi.org/10.1002/cpt.1048>

29. Hoggatt J. Personalized medicine – trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years // *Mol. Diagn. Ther.* 2011. Vol.15, №1. P.53–55. <https://doi.org/10.2165/11534880-000000000-00000>

30. Chiari-Andréo B.G., Abuçafy M.P., Manaia E.B., da Silva B.L., Rissi N.C., Oshiro-Júnior J.A., Chiavacci L. A. Drug Delivery Using Theranostics: An Overview of its Use, Advantages and Safety Assessment // *Current Nanoscience.* 2020. Vol.16, №1. P.3–14. <https://doi.org/10.2174/1573413715666190618162321>

31. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized health care in oncology // *N. Biotechnol.* 2012. Vol.2, №6. P.656–664. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2012.03.001>

32. Letai A. Functional precision cancer medicine – moving beyond pure genomics // *Nat. Med.* 2017. Vol.23, №9. P.1028–1035. <https://doi.org/10.1038/nm.4389>

33. Wu J., Izpisua Belmonte J.C. Stem cells: a renaissance in human biology research // *Cell.* 2016. Vol.165, №7. P.1572–1585. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.043>

34. Пономаренко Г.Н., Улащик В.С. Физиотерапия: молекулярные основы. СПб, 2014. 288 с.

35. Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Юбицкая Н.С., Шатилов И.Н. Санаторно-курортное лечение больных хроническим холециститом в сочетании с метаболическим синдромом // *Курортная медицина.* 2016. №3. С. 40–45.

36. Царева У.В., Демеев Я.А., Скачков О.А., Швердина Е.А. Лечение больных бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением в условиях санатория «Океанский» // *Военно-медицинский журнал.* 2015. Т.336, №6. С.25–29.

37. Пономаренко Г.Н. Актуальные вопросы физиотерапии: Избранные лекции. СПб, 2010. 238 с.

38. Крысюк О.Б., Обрезан А.Г., Пономаренко Г.Н. Проблемы персонализированной медицины в клинике внутренних болезней // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2006. Сер.11, №1. С.16–22.

39. Steube A., Schenk T., Tretyakov A., Saluz H. High-intensity UV laser ChIP-seq for the study of protein-DNA interactions in living cells // *Nat. Commun.* 2017. Vol.8, №1. Article number 1303. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01251-7>

40. Брилли Г.Е., Бугаева И.О. Изменение содержания депротенизированной ДНК и уровня РНК в клетках лимфоидных органов при облучении животных инфракрасным лазером // *Лазерная медицина.* 2005. Т.9, №3. С.48–

52.

41. Брилли Г. Е., Егорова А. В., Бугаева И. О., Ушакова О. В., Матюшкина О. Л. Различная реакция коровых гистонов H2A и H2B на воздействие красного лазера // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. Т.13, №3. С.469–472.

42. Брилли Г.Е., Егорова А.В., Дубовицкий В.А., Власкин С.В. Гистоны – возможные триггеры влияния электромагнитных излучений на клеточный геном // Материалы XXXVIII международной научно-практической конференции «Применение лазеров в медицине и биологии». Ялта, 2012. С.97–98.

43. Брилли Г.Е., Егорова А.В., Бугаева И.О., Постнов Д.Э. Лазерное излучение красной области спектра влияет на процесс структурообразования коровых гистонов // Лазерная медицина. 2013. Т.17, №3. С.23–27.

44. Müller S., Fritz Y., Wagenknecht H.A. Control of Energy Transfer Between Pyrene and Perylene Nucleosides by the Sequence of DNA-Templated Supramolecular Assemblies // Chemistry Open. 2020. Vol.9, №4. P.389–392. <https://doi.org/10.1002/open.201900346>

45. Хайрутдинов В.Р., Пилюгин П.В., Пономаренко Г.Н., Самцов А.В., Имянитов Е.Н. Генетические детерминанты эффективности средневолнового ультрафиолетового облучения больных псориазом // Вопросы курортологии и лечебной физической культуры. 2010. №6. С.3–5.

46. Ковлен Д.В., Тишакова А.Ю., Готов О.С., Москаленко М.В., Демин Г.С., Бицадзе А.Н., Чернышев А.В., Братова Н.М., Иващенко Т.Э., Обрезан А.Г., Пономаренко Г.Н. Генетические детерминанты эффективности климатотерапии больных с хронической сердечной недостаточностью // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т.143, №1. С.32–37.

47. Lee T.H., Kang T.H. DNA Oxidation and Excision Repair Pathways // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20, №23. Article number 6092. <https://doi.org/10.3390/ijms20236092>

48. Кытикова, О.Ю., Гвозденко Т.А. К вопросу о генетической токсичности биоокислительной терапии // Образование и наука: современное состояние и перспективы развития: сб. науч. трудов по материалам междунар. науч.-практ. конференции. Тамбов, 2015. Т.3. С.37–39. ISBN: 978-5-9907209-6-1

49. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Виткина Т.И., Новгородцев А.Д. Генотоксический эффект окислительного стресса у больных хронической обструктивной болезнью легких старшего возраста // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. №56. С.46–49.

50. Кытикова О.Ю., Новгородцев А.Д., Гвозденко Т.А. Патофизиологические мишени озонотерапии в геронтологии и гериатрии. Владивосток: Дальнаука, 2016. 223 с.

51. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А. Уровень оксидативного повреждения ДНК как маркер безопасности озонотерапии // Теоретические и прикладные аспекты современной науки: материалы VIII междунар. науч.-практ. конференции. Белгород, 2015. №8-1. С.118–120.

52. Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., Виткина Т.И., Кытикова О.Ю., Юренко А.В. Дифференцированное применение озонотерапии в восстановительном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. Медицинская технология. Владивосток, 2016. 16 с.

## REFERENCES

1. Decree of the President of the Russian Federation dated 06.06.2019 No.254 "On the Strategy for the Development of Healthcare in the Russian Federation for the Period until 2025" (in Russian). Available at: <https://clck.ru/SKi9e>

2. Decree of the President of the Russian Federation dated 01.12.2016 No.642 "On the Strategy of Scientific and Technological Development of the Russian Federation" (in Russian). Available at: <https://clck.ru/SKiCV>

3. Brunette C.A., Miller S.J., Majahalme N., Hau C., MacMullen L., Advani S., Ludin S.A., Zimolzak A.J., Vassy J.L. Pragmatic Trials in Genomic Medicine: The Integrating Pharmacogenetics In Clinical Care (I-PICC) Study. *Clin. Transl. Sci.* 2020; 13(2):381–390. <https://doi.org/10.1111/cts.12723>

4. Raskina K.V., Martynova E.Ju., Perfilyev A.V., Sychev D.A., Shuev G.N., Fathutdinov I.R., Musienko S.V., Nikogosov D.A., Zhegulina I.O., Bavykina L.G., Poteshkin Y.E. From personalized to precision medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017; 13(1):69–79 (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79>

5. Burdenny A.M., Lukina S.S., Zavarykina T.M., Pronina I.V., Brenner P.K., Kapralova M.A., Atkarskaya M.V., Filippova E.A., Ivanova N.A., Kruglova M.P., Belova M.V., Bahrushina E.O., Braga E.A., Loginov V.I. Pharmacogenetics of drugs in breast cancer and new approaches for improvement of their bioavailability. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy* 2019; 63(4):137–150. (in Russian). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.04.137-150>

6. Bobrova O.P., Dyhno Y.A., Shnyder N.A., Petrova M.M., Zyryanov S.K. Pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of personalized analgetic therapy with fentanil TTS in clinical oncology. *Siberian journal of oncology* 2018;17(3):94–100. (in Russian). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-3-94-1000>

7. Krebs K., Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good. *Human Genomics* 2019; 13:39. <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0229-z>

8. Relling M.V, Evans W.E. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015; 526(7573):343–350. doi: 10.1038/nature15817
9. Gorbat T.V., Nechesova T.A., Liventseva M.M., Korobko I.Yu. Arterial hypertension and hypomagnesemia: pathogenetic possibilities of effective blood pressure control. *Lechebnoe delo* 2015; (1):7–10 (in Russian).
10. Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Ivashchenko D.V., Sosin D.N., Ershov E.E., Sosina K.A., Akhmetova L.S., Volikova O.V., Beybalayeva T.Z., Neznanov N.G. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced metabolic disturbances: state-of-the-art. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology* 2016; (3):67–80. (in Russian).
11. Khokhlov L.K., Lukyanov N.E. Pharmacogenetics of antidepressants: from genetic findings to predictive strategies. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)* 2019; 4(2):33–43 (in Russian) <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.5>
12. Davis M.E. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2016; 20 (5 Suppl.):S2–8. doi: 10.1188/16.CJON.S1.2-8
13. Weinshilboum R.M., Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92(11):1711–1722. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.001
14. Zhou Y., Ingelman-Sundberg M., Lauschke VM. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017; 102(4):688–700. doi: 10.1002/cpt.690
15. Xie Q., Xiang Q., Mu G., Ma L., Chen S, Zhou S., Hu K, Zhang Z, Cui Y., Jiang J. Effect of ABCB1 Genotypes on the Pharmacokinetics and Clinical Outcomes of New Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24(30):3558–3565. doi: 10.2174/1381612824666181018153641
16. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Pinelis V.G., Tyumentseva E.S. Pharmacogenetics and individualized approach to the therapy of bronchial asthma. *Bulletin of Siberian Medicine* 2017; 16(2):20–31 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-2-20-31>
17. Kropacheva E.S. Pharmacogenetics of antithrombotic drugs: status update on the problem. *Aterotromboz = Atherothrombosis* 2018; (2):115–129 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-115-129>
18. Leonova M.V. New data on pharmacogenetics in development of arterial hypertension and effectiveness of amlodipine. *Farmakogenetika i farmakogenomika* 2018; (1):4–8. (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2018-10001>
19. Raymond J., Imbert L., Cousin T., Duflo T., Varin, R., Wils J., Lamoureux F. Pharmacogenetics of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *J. Pers. Med.* 2021; 11(1):37. <https://doi.org/10.3390/jpm11010037>
20. van der Wouden C.H., Cambon-Thomsen A., Cecchin E., Cheung K.C., Dávila-Fajardo C.L., Deneer V.H., Dolžan V., Ingelman-Sundberg M., Jönsson S., Karlsson M. O, Kriek M., Mitropoulou C., Patrinos G.P., Pirmohamed M., Samwald M., Schaeffeler E., Schwab M., Steinberger D., Stingl J., Sunder-Plassmann G., Toffoli G., Turner R. M., van Rhenen M. H., Swen J.J., Guchelaar H-J. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the ubiquitous pharmacogenomics consortium. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017; 101(3):341–58. doi: 10.1002/cpt.602
21. Bogush N.V. Personalized medicine in Russia: current state and main directions of development. In: Innovations in the health of the nation: Proceedings of the VI All-Russian Scientific and Practical Conference. St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University; 2018: 41–45 (in Russian).
22. Dokukina T.V., Gilep A.A., Golubeva T.S., Makhrov M.V., Haidukevich I.V. The development of pharmacogenetic testing to personalize therapy – global health development doctrine. *Meditsinskie novosti* 2017; (5):45–49 (in Russian).
23. Belushkina N.N., Chemezov A.S., Paltsev M.A. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *The Russian Journal of Preventive Medicine* 2019; 22(3):26–30 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/profmed20192203126>
24. Dedov I.I. Personalized Medicine. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2019; 74(1):61–70. doi: 10.15690/vramn1108
25. Personalized Medicine Coalition (PMC). Available at: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org>
26. Patrinos G.P., Mitropoulou C. Measuring the value of pharmacogenomics evidence. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017; 102(5):739–741. <https://doi.org/10.1002/cpt.743>
27. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat. Med.* 2012; 18(3):326. <https://doi.org/10.1038/nm0312-326>
28. Volpi S., Bult C.J., Chisholm R.L., Deverka P.A., Ginsburg G.S., Jacob H.J., Kasapi M., McLeod H.L., Roden D.M., Williams M.S., Green E.D., Rodriguez L.L., Aronson S., Cavallari L.H., Denny J.C., Dressler L.G., Johnson J.A., Klein T. E., Leeder J. S., Piquette-Miller M., Perera M., Rasmussen-Torvik L.J., Rehm H.L., Ritchie M.D., Skaar T.C., Wagle N., Weinshilboum R., Weitzel K.W., Wildin R., Wilson J., Manolio T.A., Relling M.V. Research directions in the clinical implementation of pharmacogenomics: an overview of US programs and projects. *Clin. Pharmacol Ther.* 2018; 103(5):778–786. <https://doi.org/10.1002/cpt.1048>
29. Hoggatt J. Personalized medicine – trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol. Diagn. Ther.* 2011; 15(1):53–55. <https://doi.org/10.2165/11534880-000000000-00000>
30. Chiari-Andréo B.G., Abuçafy M.P., Manaia E.B., da Silva B.L., Rissi N.C., Oshiro-Júnior J.A., Chiavacci L.A.

Drug Delivery Using Theranostics: An Overview of its Use, Advantages and Safety Assessment. *Current Nanoscience* 2020; 16(1):3–14. <https://doi.org/10.2174/1573413715666190618162321>

31. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized health care in oncology. *N. Biotechnol.* 2012; 29(6):656–664. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2012.03.001>

32. Letai A. Functional precision cancer medicine—moving beyond pure genomics. *Nat. Med.* 2017; 23(9):1028–1035. <https://doi.org/10.1038/nm.4389>

33. Wu J., Izpisua Belmonte J.C. Stem cells: a renaissance in human biology research. *Cell* 2016; 165(7): 1572–1585. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.043>

34. Ponomarenko G.N., Ulashchik B.C. Physiotherapy: Molecular Basics. St. Petersburg; 2014 (in Russian).

35. Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Yubitskaya N.S., Shatilov I.N. Sanatorium-resort treatment of patients with chronic cholecystitis in combination with metabolic syndrome. *Kurortnaya meditsina* 2016; (3):40–45 (in Russian).

36. Tsareva U.V., Demeev Ya.A., Skachkov O.A., Sheverdina E.A. Treatment of patients with bronchial asthma associated with obesity in a health resort "Okeanskiy". *Voенно-медицинский журнал* 2015; 336(6):25–29 (in Russian).

37. Ponomarenko G.N. Topical issues of physiotherapy: Selected lectures. St. Petersburg; 2010 (in Russian).

38. Krysyuk O.B., Obrezan A.G., Ponomarenko G.N. Problems of personalized medicine in the clinic of internal diseases. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta* 2006; (1):16–22 (in Russian).

39. Steube A., Schenk T., Tretyakov A., Saluz H. High-intensity UV laser ChIP-seq for the study of protein-DNA interactions in living cells. *Nat. Commun.* 2017; 8(1):1303. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01251-7>

40. Brill G.E., Bugaeva I.O. Changes of deproteidized DNA and RNA levels in the cells of lymphatic tissues after infra-red laser irradiation of animals. *Lazernaya meditsina* 2005; 9(3):48–52 (in Russian).

41. Brill G.E., Egorova A.V., Bugaeva I.O., Ushakova O.V., Matyushkina O.L. Different reaction of core histones H2a and H2b to the red laser radiation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13(3):469–472 (in Russian).

42. Brill G.E., Egorova A.V., Dubovitskiy V.A., Vlaskin S.V. Histones – possible triggers of the influence of electromagnetic radiation on the cellular genome. In: Proceedings of the XXXVII International Scientific and Practical Conference "Application of lasers in medicine and biology". Yalta; 2012: 97–98 (in Russian).

43. Brill G.E., Egorova A.V., Bugaeva I.O., Postnov D.E. Red laser light effects at the structure formation of core histones. *Lazernaya meditsina* 2013; 17(3):23–27 (in Russian).

44. Müller S., Fritz Y., Wagenknecht H.A. Control of Energy Transfer Between Pyrene- and Perylene-Nucleosides by the Sequence of DNA-Templated Supramolecular Assemblies. *Chemistry Open* 2020; 9(4):389–392. <https://doi.org/10.1002/open.201900346>

45. Khairutdinov V.R., Pilyugin N.V., Ponomarenko G.N., Samtsov A.V., Imyanitov E.N. Genetic determinants of the efficiency of medium-wavelength ultraviolet irradiation of patients presenting with psoriasis. *Voprosy kurortologii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury* 2010; (6):3–5 (in Russian).

46. Kovlen D.V., Tishakova A.Yu., Glotov O.S., Moskalenko M.V., Demin G.S., Bitsadze A.N., Chernyshev A.V., Bratova N.M., Ivashchenko T.E., Obrezan A. G., Ponomarenko G.N. Genetic determinants of the effectiveness of climatotherapy in patients with chronic heart failure. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2007; 143(1):26–31 (in Russian). doi: 10.1007/s10517-007-0008-z

47. Lee T.H., Kang T.H. DNA Oxidation and Excision Repair Pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(2):6092. <https://doi.org/10.3390/ijms20236092>

48. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A. On the issue of genetic toxicity of biooxidative therapy. In: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference "Education and Science: Current State and Development Prospects". Tambov; 2015: 3:37–39 (in Russian). ISBN: 978-5-9907209-6-1

49. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Vitkina T.I., Novgorodtsev A.D. Genotoxic effect of oxidative stress in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; 56:46–49 (in Russian).

50. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Novgorodtsev A.D. Pathophysiological targets of ozonotherapy in gerontology and geriatrics. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian).

51. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A. The level of oxidative damage to DNA as a safety marker of ozonotherapy. In: Theoretical and applied aspects of modern science: Materials of the VIII International Scientific-Practical Conference. 2015; (8-1):118–120 (in Russian).

52. Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Vitkina T.I., Kytikova O.Yu., Yurenko A.V. Differentiated application of ozone therapy in the rehabilitation treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: Medical technology. Vladivostok; 2016 (in Russian).

**Информация об авторах:**

**Марина Владимировна Антоюк**, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; профессор института клинической неврологии и реабилитационной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

**Наталья Сергеевна Юбицкая**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9225-0837>; e-mail: natalia.yb@mail.ru

**Татьяна Александровна Гвозденко**, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; профессор института клинической неврологии и реабилитационной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz@mail.ru

**Сергей Васильевич Лебедев**, канд. мед. наук, директор института клинической неврологии и реабилитационной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lebedev@tgmu.ru

**Author information:**

**Marina V. Antonyuk**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; Professor of Institute of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

**Natalia S. Yubitskaya**, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9225-0837>; e-mail: natalia.yb@mail.ru

**Tat'yana A. Gvozdenko**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of RAS, Main Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Director of the Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; Professor of Institute of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: vfdnz\_nch@mail.ru

**Sergey V. Lebedev**, MD, PhD (Med.), Director of the Institute of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine, Pacific State Medical University; e-mail: lebedev@tgmu.ru

Поступила 10.02.2021  
Принята к печати 24.02.2021

Received February 10, 2021  
Accepted February 24, 2021