

**И. В. Волчек**<sup>1</sup>

кандидат медицинских наук

**А. С. Петров**<sup>2</sup><sup>1</sup>ООО «ДискавериМед», Санкт-Петербург<sup>2</sup>Медицинский центр «Олмед», Санкт-Петербург

## Возможности персонализированной терапии заболеваний человека: двенадцатилетний опыт

В настоящее время персонализированная медицина рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений XXI в. [1]. Она подразумевает назначение конкретного лекарства конкретному больному на основании фармакокинетических и фармакогеномных сведений. Ее целью является подбор оптимального препарата каждому конкретному пациенту. Персонализированная медицина позволяет выбрать препарат или комбинацию препаратов, а также их дозировки, наиболее подходящие данному пациенту по эффективности, переносимости, отсутствию токсичности (побочных эффектов) и доступности (стоимости). Это делает более доступным эффективное и безопасное лечение многих заболеваний человека.

Для персонализации лечения должны учитываться гено- и фенотипические особенности, а также реактивность как пациента, так и патологического агента (бактерий, вирусов, грибов, простейших, опухолевых клеток). Классическим примером лабораторного теста, на основании которого назначается персонализированная антибактериальная терапия, является антибиотикограмма.

В США и странах Западной Европы для персонализированной медицины используют, в основном, генотипические методы. В настоящее время ВИЧ гено- и фенотипирование используют для предсказания ответа больных ВИЧ/СПИДом на противовирусную терапию. Определение гена, кодирующего цитохром P450 (AmpliChip CYP450), позволяет выявить, как пациенты будут отвечать на значительное число препаратов разного типа.

### Способ скрининга лекарственных препаратов

В нашей стране еще в 80-е гг. прошлого века индивидуальную чувствительность пациентов определяли путем оценки влияния препаратов на количество *T*-лимфоцитов *in vitro*. Мы в течение многих лет использовали для этих целей способы определения функциональной активности моноцитов (НСТ-тест) и противовирусной резистентности мононуклеаров посредством выявления вирусных включений в клетках [2]. Однако перечисленные методы не выдержали испытания временем из-за большой трудоемкости, отсутствия автоматизации и возможности стандартизации исследований.

В России наибольшее распространение получили два метода определения чувствительности клеток крови к препаратам *in vitro*: путем определения индукции интерферонов и других цитокинов [3] и *SH*-групп и *SH/SS* (тиол-дисульфидного) соотношения (ТДС) в цельной крови [4]. Оба метода уже в течение более двенадцати лет используют для индивидуализированной (персонализированной) терапии.

Тиол-дисульфидная (*SH/SS*) система была выбрана нами в качестве мишени для мониторинга лекарственных воздействий как важнейшая биохимическая система, характеризующая состояние антиоксидантной защиты и окислительно-восстановительных процессов организма. К функциям данной системы относится регуляция ферментативной и антиоксидантной активности, фагоцитоза и иммунных реакций, гормональных рецепторов и нейроре-

цепторов, клеточного деления и роста, проницаемости биологических мембран, свертывания крови, мышечного сокращения [5].

Первоначально тиолы рассматривали как защитные антиоксиданты, направленные на связывание свободных радикалов при оксидативном повреждении клеток и тканей. В последнее время появилось большое количество публикаций, показывающих важность окисления белков в регуляции окислительно-восстановительного потенциала клеток [6]. В настоящее время уровень плазменных, или сывороточных, тиолов, включающих белковые и безбелковые тиолы (*SH*) [7], и тиол-дисульфидное (*SH/SS*) соотношение (ТДС) крови [5] рассматривают как показатели иммунокомпетентности и состояния неспецифической резистентности организма.

В ходе исследования цельную кровь с антикоагулянтом (ЭДТА) инкубировали в термостате (37 °С) в присутствии препаратов в течение одного часа, контрольные пробы инкубировали с физиологическим раствором [4]. Определение *SH*- и *SS*-групп в гемолизате на начальном этапе проводили путем амперометрического титрования, а в последние годы — с использованием

метода спектрофотометрии [8]. При обработке данных проводили сравнение показателей *SH*-групп и *SH/SS* соотношения в контрольных и опытных (с добавлением препарата) образцах. Повышение ТДС после инкубации с препаратом *in vitro* свидетельствует о биостимулирующем (иммуностимулирующем) действии препарата в исследуемой дозе, что позволяет прогнозировать высокую эффективность лечения и отсутствие побочных реакций. Снижение ТДС свидетельствует о цитотоксическом (иммунодепрессивном) действии препарата в исследуемой дозе и, напротив, позволяет прогнозировать отсутствие эффекта лечения и наличие побочных реакций.

### Хронический гепатит С

В 1999–2000 гг. нами было проведено два контролируемых клинических исследования эффективности персонализированной терапии, в которые были включены 84 больных хроническим гепатитом С (ХГС), на базе кафедры инфекционных болезней СПбГМА им. И. И. Мечникова и инфекционной больницы № 30 им. С. П. Боткина [9–12]. Было показано, что индивидуальный подбор дозы (от 0,5 до 2,0 млн МЕ) препарата рекомбинантного интерферона (Реаферон) позволяет в 3 раза повысить частоту раннего вирусологического ответа больных ХГС даже в режиме монотерапии (рис. 1). Чрезвычайно важно, что высокая частота вирусологического ответа на персонализированную монотерапию препаратами интерферона (ИФН, Реаферон, Интераль) сохранялась в течение последующего лечения в течение 3 и 6 мес, а частота полной стабильной ремиссии через 6 и 12 мес наблюдения составила 75,9 и 62 %, соответственно (рис. 2) [9]. Напомним, что частота вирусологического ответа на монотерапию стандартными дозами ИФН составляет всего 29 % при лечении курсом 6 мес, а доля полной ремиссии через 6 мес после окончания лечения не превышает 6 % [13]. При этом частота побочных эффектов при персонализированной терапии ИФН снижалась почти в 6 раз по сравнению со стандартной (рис. 3). Прогностическая значимость ТДС-теста для лечения больных ХГС составила 89,8 %. Персонализированная терапия больных ХГС позволяет снизить стоимость лечения в 3–10 раз по сравнению со стандартными схемами противовирусной терапии [9–12].

При изучении чувствительности больных ХГС *in vitro* к препаратам, обладающим ин-



Рис. 1. Сравнительная эффективность месячного курса персонализированной и стандартной монотерапии интерфероном (ИФН-α2b) больных с ХГС

терферониндуцирующей активностью (Неовир, Украина) и Ронколейкину (препарат ИЛ-2), было установлено, что чувствительность была достаточно высокой (63–92 %) и не отличалась у больных вирусным гепатитом С (ВГС) 1b и другими генотипами (3, 1a). В то же время только 16,7 % больных ХГС с ВГС 1b были чувствительны к ИФН *in vitro*. Полученные данные согласуются с клиническими результатами, свидетельствующими о значительно более низкой эффективности лечения ИФН больных ХГС с ВГС 1b [13]. Следовательно, для лечения больных этой группы перспективно использовать комбинации ИФН с их индукторами и препаратами ИЛ-2 [9–10].

В 2006–2008 гг. в НИИ детских инфекций Росздрава (Санкт-Петербург) получены данные о том, что персонализированная монотерапия с использованием ТДС-теста препаратами ИФН (Интераль, Альтевир, Роферон-А, Интрон-А) или комбинированная терапия препаратами ИФН в сочетании с Рибавирином или индуктором ИФН (Циклоферон) у 20 детей, больных ХГС, приводила к раннему вирусологическому ответу в 65 % случаев. У 75 % пациентов зарегистрировано сохранение биохимического и вирусологического ответа к моменту окончания лечения, то есть полная первичная ремиссия. Среди всех детей, у которых была установлена полная стабильная ремиссия (то есть сохранение биохимического и вирусологического ответа через 6 мес и более после окончания лечения), отмечали ранний вирусологический ответ и полную первичную ремиссию. Немаловажным явилось и то, что в 40 % случаев не только была снижена доза препарата, но и сокращен курс терапии в 2 раза. Видимо, в связи с тем, что практически половина пациентов получала более низкие дозы препаратов по сравнению со стандартными схемами, отмечалось снижение частоты и длительности проявления побочных эффектов противовирусной терапии по сравнению со стандартной терапией. Хотя гриппоподобный синдром и встречался в 90 %, но его продолжительность не превышала 1–2 нед, тогда как при стандартных схемах эпизоды гипертермии отмечались до 3–4 нед. Лихорадка хорошо купировалась приемом жаропонижающих средств. Как и при стандартных схемах, достаточно часто отмечали артралгии — 25 %. Аллергическая реакция в виде экзантемы зафиксирована у одной пациентки, получавшей комбинированную схему лечения — Альтевир

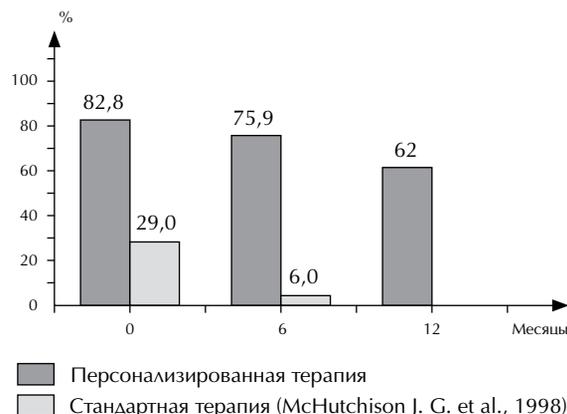


Рис. 2. Частота полной ремиссии после 6-месячной персонализированной и стандартной монотерапии ИФН больных ХГС

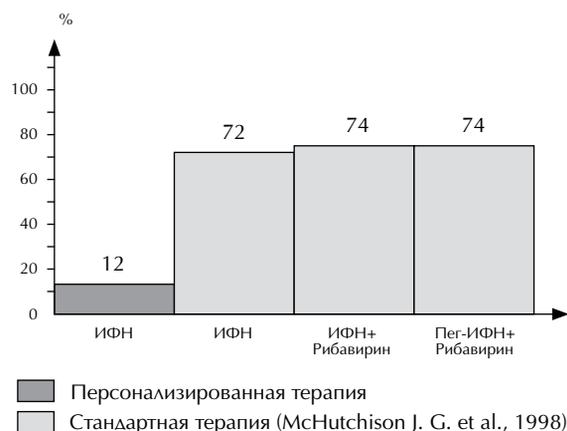


Рис. 3. Частота побочных эффектов при персонализированной и стандартной терапии больных ХГС

3 млн МЕ+Рибамидил 800 мг/сут. Данные проявления не требовали отмены препаратов, и терапия была продолжена на фоне приема сорбентов и антигистаминных средств. Алоpecia и снижение массы тела встречались с одинаковой частотой — 20 %. Других побочных эффектов, таких как цитопения, миалгии, широко встречающихся при стандартных схемах лечения, зарегистрировано не было.

Авторы сделали вывод, что персонализированная терапия, предусматривающая подбор лекарственных препаратов на основе ТДС-теста *in vitro*, позволяет повысить эффективность лечения на 10–13 % и снизить частоту побочных явлений в 2–3 раза. Снижение дозы противовирусных средств и сокращение курса терапии позволит сократить экономические расходы в 2–3 раза [14].

## Урогенитальные инфекции

В исследовании, выполненном в НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва), под наблюдением находились 74 больных с папилломавирусной инфекцией и 69 — с генитальным герпесом [15]. Изучали влияние индукторов ИФН (Неовир, Циклоферон) и иммуномодуляторов (Ликопид, Полиоксидоний) в разных дозах *in vitro* на показатели ТДС крови [4] и интерферониндуцирующую активность лейкоцитов крови [3]. Установлено, что иммуностропные препараты способны индуцировать не только положительные ответы со стороны тиол-дисульфидной системы (повышение ТДС), сопровождающиеся иммуностимуляцией, но и с высокой частотой отрицательные (снижение ТДС), приводящие к цитотоксическим эффектам и иммунодепрессии. Отмечены корреляции между эффективностью иммуностропных препаратов *in vitro* и *in vivo* [15]. У больных с папилломавирусной инфекцией и с генитальным герпесом также отмечены корреляции между ИФН-индуцирующими и антиоксидантными эффектами иммуностропных препаратов. Важным преимуществом тестирования по ТДС является возможность исследования любых препаратов, в том числе и не обладающих ИФН-индуцирующей активностью, простота и доступность метода, возможность автоматизации и стандартизации исследований.

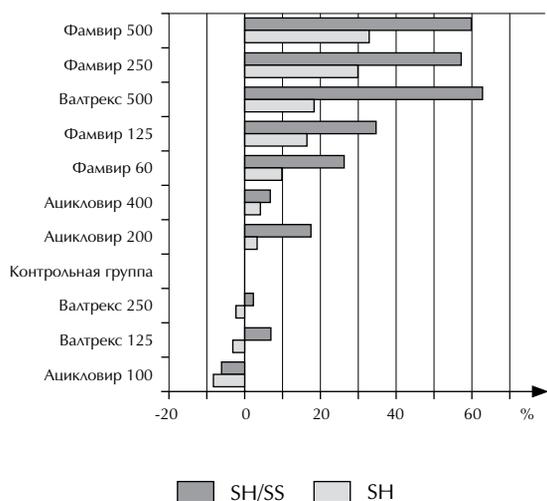


Рис. 4. Влияние противовирусных препаратов на SH и SH/SS *in vitro*

В Петрозаводске было выполнено контролируемое исследование эффективности индивидуального подбора противовирусных (Ацикловир, Валтрекс, Фамвир) и иммуностропных (Реаферон, Циклоферон, Цеовир, Полиоксидоний, Ликопид, Аллокин-альфа) препаратов с использованием ТДС-теста для персонализированного трехэтапного лечения 106 больных генитальным герпесом. Все пациенты были разделены на две группы. 1-я (контрольная) группа (60 чел.) получала лечение, включавшее на 1-м этапе препарат «Ацикловир» (местно и внутрь), на 2-м — иммуностропный препарат «Циклоферон» и на 3-м — Витагерпавак. 2-я (основная) группа (46 чел.) получала лечение с учетом персонализированного подбора препаратов: на 1-м этапе — противовирусные препараты, на 2-м — иммуностропные и на 3-м — Витагерпавак. Эффективность проведенного лечения оценивали по разработанным авторами критериям, которые включали клинические и лабораторные показатели. Эффективность лечения у больных 1-й группы составила 52,5 % (до лечения коэффициент тяжести обострений составил  $1,90 \pm 0,26$  и после лечения —  $0,90 \pm 0,19$ ), у больных 2-й группы — 68,4 % ( $1,81 \pm 0,23$  до лечения и  $0,57 \pm 0,16$  после лечения). Авторы делают вывод о том, что тестирование крови на чувствительность к препаратам позволяет не только выбрать наиболее эффективный противовирусный и/или иммуностропный препарат для лечения больных с генитальным герпесом, но также скорректировать его дозу. Использование персонализированного подбора противовирусных и иммуностропных средств повышает эффективность лечения у больных генитальным герпесом на 15,9 % [16].

У большей части больных с герпесвирусными инфекциями удавалось обнаружить положительную реакцию как на иммуностропные, так и на собственно противогерпетические препараты. Однако некоторые больные избирательно реагировали только на одну из исследованных групп препаратов. Из противогерпетических препаратов в плане положительного влияния на ТДС выделялся Фамвир (рис. 4).

Показана эффективность персонализированной терапии больных с генитальным хламидиозом с использованием скрининга рекомбинантных интерферонов-альфа (Реаферон, Интераль, Интрон-А) и индукторов ИФН (Неовир, Циклоферон) [17].

## Часто болеющие дети

В НИИ детских инфекций Росздрава, медицинских центрах «ЕМС» и «Ришар» (Санкт-Петербург) обследовали 76 детей из группы часто болеющих в возрасте от 1 мес до 18 лет. Исследовали следующие препараты с использованием ТДС-теста: Амиксин, Анаферон детский, Бронхо-мунал, Деринат, Ликопид, Оциллококцидум, Полиоксидоний, Реаферон-ЕС и Циклоферон.

Установлено, что иммуностропные препараты в терапевтических дозировках оказывали положительный (стимулирующий) эффект в 57–86 % случаев, отрицательный (цитотоксический) — в 14–43 % (таблица) [18]. Метод позволил дать качественную и количественную оценку эффективности препарата, ранжировать препараты по их эффективности для данной группы больных. Персонализированная иммунопрофилактика в группе часто болеющих детей с использованием панели иммуностропных препаратов позволила резко снизить заболеваемость ОРВИ, а при их развитии — снизить тяжесть течения заболеваний.

## Генитальный эндометриоз

В контролируемом исследовании, выполненном в Киевской МАПО, показано, что использование скрининга гормональных препаратов (Даназол, Депо провера, Дюфастон, Оргаметрил, Примолютнор, 17-ОПК, Ригевидон, Овидон, Логест, Нон-овлон, Тамоксифен, Золадекс, Диферелин) с использованием ТДС-теста для персонализированной терапии 41 больной с генитальным эндометриозом (контрольная группа — 66 больных) позволило в 2 раза повысить эффективность 3-месячного лечения (рис. 5). Отсутствие динамики или слабо выраженный положительный эффект отмечен у 6 пациенток (14,6 %) с отсутствием или низкой чувствительностью ко всем исследованным гормональным препаратам [19].

В другом исследовании, выполненном в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН (Санкт-Петербург), была показана эффективность использования скрининга гормональных (агонист гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) — Люкрин депо, антигонадотропин — Даназол, комбинированные оральные контрацептивы Логест и Жанин) и иммуномодулирующих (Реаферон, Интераль, Полиоксидоний, Галавит, Циклоферон) препаратов с использо-

Доля часто болеющих детей, у которых был выявлен угнетающий и стимулирующий эффекты препаратов (n=31)

Препарат	Эффект	
	угнетающий, %	стимулирующий, %
Оциллококцидум	13,8	86,2
Анаферон детский	26,7	73,3
Циклоферон 1 мл 12,5 %	29,1	70,9
Деринат 1 кап.	29,1	70,9
Бронхо-мунал	30,0	70,0
Полиоксидоний 3 мг	36,7	63,3
Реаферон 0,15 млн МЕ	36,7	63,3
Реаферон 0,5 млн МЕ	37,9	62,1
Циклоферон 0,5 мл 12,5 %	38,0	62,0
Деринат 2 кап.	41,2	58,8
Ликопид 1 мг	43,3	56,7



Рис. 5. Сравнительная эффективность 3-месячной персонализированной и стандартной терапии больных с генитальным эндометриозом

ванием ТДС-теста для персонализированной терапии 43 больных с генитальным эндометриозом. Полученные результаты сопоставляли с показателями интерферонового статуса. На основании всех данных были назначены индивидуальные схемы комбинированной терапии больных с генитальным эндометриозом. У 18 женщин (41,9 %), страдающих бесплодием, в течение 9 мес после проведенной терапии наступила беременность, которая завершилась рождением ребенка [20].

### Хронический бронхит

В Киевской МАПО было осуществлено контролируемое исследование персонализированной терапии с использованием скрининга антибактериальных препаратов (Амоксицилин, Амисульбин, Доксицилин, Азитромицин, Цефтриаксон, Ципрофлоксацин, Левофлоксацин) по их влиянию на ТДС у 28 больных с хроническим бронхитом. 30 больных составили контрольную группу, которая получала антибактериальную терапию на основании исследования антибиотикограммы и по клинико-эмпирическим показаниям. Установлено, что при персонализированной антибактериальной терапии обострений хронического бронхита неудовлетворительный клинический результат или рецидив наблюдался в 3 раза реже (11 против 33 % в контрольной группе), неудовлетворительный бактериологический результат — в 4 раза реже (7 против 28 % в контрольной группе), частота побочных эффектов (диспепсия, кожная сыпь, диарея) — в 2 раза реже (10,5 против 22,8 % в контрольной группе) [21].

Сравнительное исследование клинической и иммунной эффективности терапии хронического бронхита Тималином, проведенной исходя из традиционных показаний (контрольная группа, 16 больных) и при индивидуальном отборе пациентов, чувствительных к Тималину, среди 5 тестируемых иммуностимулирующих препаратов (Тималин, Бронхо-мунал, Рибомунил, Ликопид, Амиксин) в ТДС-тесте с кровью *in vitro* (основная группа, 47 больных) показало преимущество индивидуализированного подхода. Частота неудовлетворительного клинического ответа была более чем в 3 раза ниже (5,5 против 18,5 % в контрольной группе), неудовлетворительный иммунный результат наблюдался более чем в 2 раза реже (16 против 37,5 % в контрольной группе). Сходные результаты получены и при сравнительном анализе клини-

ческого эффекта скрининговой иммунотерапии (индивидуальный выбор среди 5 конкурирующих препаратов) против иммунотерапии с Тималином, проведенной по клинико-иммунным показаниям: неудовлетворительный клинический результат был более чем в 4 раза реже (4 против 18,5 % в контрольной группе) [22].

### Распространенный немелкоклеточный рак легкого

В Киевской МАПО было проведено контролируемое исследование возможности индивидуального выбора противоопухолевых химиопрепаратов (Этопозид, Цисплатин, Карбоплатин, Митомицин-С, Доксорубин, Фарморубин, Метотрексат, Фторурацил, Циклофосфан) при лечении 46 пациентов с распространенным (III–IV стадии) немелкоклеточным раком легкого. Среди двух групп пациентов, одна из которых получала стандартную химиотерапию (контрольная группа, 24 больных), а другая — персонализированную, включавшую только химиопрепараты, к которым выявлялась чувствительность по ТДС-тесту *in vitro* (основная группа — 22 больных), частота частичной регрессии опухоли после двух курсов лечения была более чем в 2 раза выше в основной группе по сравнению с контрольной, а частота прогрессирования заболевания — в 2,5 раза ниже (рис. 6). Чувствительность данного способа выбора полихимиотерапии составила 89,2 %, специфичность — 94,6 % [23].

Украинские авторы использовали ТДС-тест при инкубации крови с препаратами в течение 24 ч [21–23]. По нашему мнению, инкубировать кровь с препаратами больше 3 ч нецелесообразно, так как при более длительной инкубации во всех опытных и контрольных пробах происходит резкое падение ТДС. Кроме того, длительная инкубация требует использования стерильных боксов и питательных сред для культивирования с обогащением их кислородом.

### Метастатический рак почки и предстательной железы

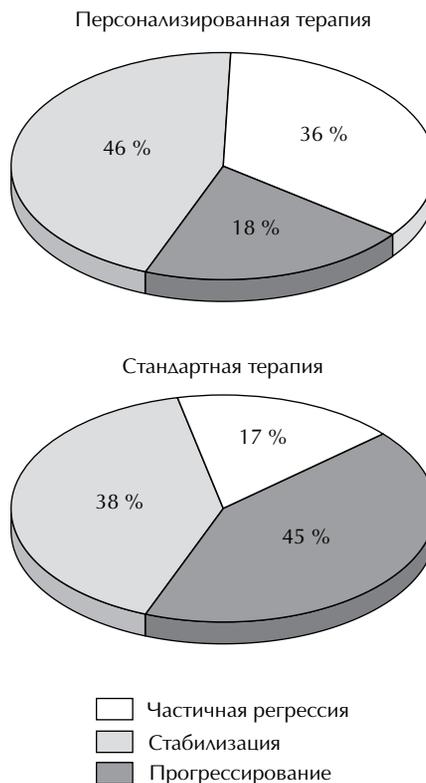
Нами были проведены исследования индивидуальной чувствительности 15 больных метастатическим раком почки и раком предстательной железы к разным иммуностимулирующим и гормональным препаратам в разных дозах с использованием ТДС-теста *in vitro* [24]. Исследовали следующие группы препаратов: ИФН-

альфа — Интрон-А, Роферон-А, Реаферон, Интераль, Реальдирон, Альтевир; ПЕГ-интрон; ИФН-гамма — Ингарон; интерлейкин-2 — Ронколейкин; антиандрогены — Андрокур, Флутамид, Касодек; агонисты ГнРГ — Люкрин депо, Бусерелин депо, Диферелин, а также различные сочетания иммуностропных (ИФН+Ронколейкин) и гормональных препаратов (антиандроген+агонист ГнРГ), варианты комбинированной терапии (ИФН+агонист ГнРГ, ИФН+антиандроген+агонист ГнРГ).

Установлено, что у всех больных раком почки *in vitro* отмечалась чувствительность к иммуностропным препаратам (Реаферон, Ронколейкин) в режиме моно- и/или комбинированной терапии в определенных дозах (ТДС крови при добавлении препаратов повышалось). У гормоночувствительных больных метастатическим раком предстательной железы отмечалась положительная реакция *in vitro* на большинство исследованных гормональных и иммуностропных препаратов. У больных метастатическим раком предстательной железы с клиническими признаками гормонорезистентности чувствительность к большинству исследованных гормональных препаратов отсутствовала (ТДС крови при добавлении препаратов не изменялось либо снижалось), однако чувствительность к иммуностропным, в частности препаратам ИФН, оставалась высокой. При этом, как правило, удавалось обнаружить чувствительность пациента к одному-двум гормональным препаратам, некоторым комбинациям агонистов ГнРГ с антиандрогенами и/или иммуностропными препаратами. Отмечалась положительная корреляция между эффектами препаратов *in vitro* и *in vivo* при последующем лечении. После проведения лечения в режиме, стимулирующем ТДС, чувствительность к гормональным препаратам восстанавливалась и существенно повышалась.

## Выводы

Таким образом, предложенный способ скрининга лекарственных препаратов с использова-



**Рис. 6. Сравнительная эффективность персонализированной и стандартной химиотерапии больных распространенным немелкоклеточным раком легкого**

нием ТДС-теста можно использовать для персонализации антибактериальной, гормональной, противовирусной, противоопухолевой и иммунотерапии хронического гепатита С, папилломавирусной инфекции, генитального герпеса, хламидиоза, хронического бронхита, генитального эндометриоза, немелкоклеточного рака легкого, рака почки и предстательной железы для повышения эффективности, преодоления резистентности к антибиотикам, цитостатическим и гормональным препаратам, поиска оптимальных препаратов, их доз и комбинаций, снижения частоты побочных эффектов и стоимости лечения.

## Литература

1. Jain K. K. Textbook of personalized medicine. Springer, 2009.
2. Волчек И. В. Значение определения неспецифической клеточной противовирусной резистентности в клинической практике // Terra Medica. 1997. № 1. С. 7–14.
3. Еришов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии М.: Медицина, 1996.
4. Волчек И. В. Способ скрининга лекарственных препаратов (RU 2150700, 2000; US 6,627,452, 2003; PCT WO 00/65342, 2000; EP 1,182,455; UA 57177, 2003).

5. Соколовский В. В. Тиол-дисульфидное соотношение как показатель состояния неспецифической резистентности организма, СПб.: МАПО, 1996.
6. Ghezzi P., Bonetto V., Fratelli M. Thiol-disulfide balance: from the concept of oxidative stress to that of redox regulation. *Antioxidants & Redox Signaling* 7, 7&8, 2005. P. 964–972.
7. Pero R. W. Method of testing immune competency, PCT WO 96/14565, 1996; US 5,925,571, 1999.
8. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups // *Arch. Biochem. Biophys.* 1959. Vol. 82. P. 70–77.
9. Voltchek I. V., Sologub T. V., Nowicky J. W. et al. Preliminary results of individual therapy of chronic hepatitis C by Ukrain and interferon- $\alpha$  // *Drug Exp. Clin. Res.* 2000. Vol. 26. № 5–6. P. 261–266.
10. Волчек И. В., Сологуб Т. В., Нестеров Н. Н. и др. Индивидуализированная терапия хронического гепатита С // *Terra Medica. Лабораторная Диагностика.* 2003. № 1. P. 9–11.
11. Волчек И. В., Нестеров Н. Н., Сологуб Т. В. и др. Опыт использования рекомбинантных интерферонов для индивидуализированной терапии больных хроническим гепатитом С // *Terra Medica.* 2003. № 2. P. 3–5.
12. Сологуб Т. В., Белозерова Л. А., Волчек И. В. и др. Способ индивидуального подбора лекарственных препаратов для лечения больных этиологически различными острыми и хроническими вирусными гепатитами (RU 2222011, 2004).
13. McHutchison J. G., Gordon S. C., Schiff E. R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C // *New Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 1485–1492.
14. Васильева Д. К., Горячева Л. Г., Мукомолова А. Л., Котив М. Я. Новые аспекты в лечении хронического гепатита С у детей // *Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова.* 2009. № 1 (30). P. 160–163.
15. Логинова Н. С., Логинов В. В. Выбор иммуномодуляторов на основании определения интерферонового статуса и тиол-дисульфидного соотношения у больных с папилломавирусной инфекцией и с генитальным герпесом // *Terra Medica. Лабораторная Диагностика.* 2004. № 3. P. 3–5.
16. Тищенко М. С. Использование персонализированного подбора препаратов в лечении больных с генитальным герпесом // *Матер. III Всерос. междисциплинар. науч.-практич. конф. «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия».* СПб., 2010. С. 94–96.
17. Есипов А. С., Михайличенко В. В., Волчек И. В. Персонализированная терапия при генитальном хламидиозе // *Terra Medica. Лабораторная Диагностика.* 2004. № 2. С. 25–28.
18. Волчек И. В., Петров А. С., Алехина Т. М. Возможности персонализированной иммунопрофилактики в группе часто и длительно болеющих детей с использованием иммуотропных препаратов // *Terra Medica.* 2008. № 2. P. 13–16.
19. Гончарова Я. А., Коханевич Е. В., Ободников А. А. Целенаправленная гормонотерапия при генитальном эндометриозе // *Здоровье женщины.* 2002. № 2. С. 94–99.
20. Ярмолинская М. И., Четверткова М. Г., Волчек И. В., Сельков С. А. Новые подходы к выбору гормональной и иммуномодулирующей терапии наружного генитального эндометриоза // *Матер. науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы урологии и гинекологии у взрослых и детей».* СПб., 2006. С. 101–103.
21. Ободников А. А. Индивидуализированный выбор антибактериальных препаратов у пациентов с обострением хронического бронхита на основе тиол-дисульфидного теста крови *in vitro* // *Матер. XIII Нац. конгр. по болезням органов дыхания.* СПб., 2003 (009).
22. Ободников А. А. Индивидуализированный выбор иммунопрепаратов у пациентов с обострением хронического бронхита на основе тиол-дисульфидного теста крови *in vitro* // *Матер. XIII Нац. конгр. по болезням органов дыхания.* СПб., 2003 (015).
23. Ободников А. А. Индивидуализированный выбор противоопухолевых цитостатиков у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого на основе тиол-дисульфидного теста крови *in vitro* // *Матер. XIII Нац. конгр. по болезням органов дыхания.* СПб., 2003 (013).
24. Волчек И. В., Петров А. С., Алехина Т. М., Шейпак Д. Б. Тест-система для определения индивидуальной чувствительности больных раком почки и предстательной железы к иммуотропным и гормональным препаратам // *Матер. II конгр. Рос. об-ва онкоурологов.* М., 2007.