

Развитие ревматологии на этапе становления нового технологического уклада

Бекетова Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Бекетова Татьяна Валентиновна;
tvbek@rambler.ru

Contact:

Tatiana Beketova;
tvbek@rambler.ru

Поступила 12.07.19

На примере ревматологии в статье рассмотрены современные тенденции развития медицинской науки в XXI в. Подчеркивается, что биохимия, генетика и молекулярная биология становятся центральным узлом научных приоритетов, притягивающим к клинической медицине и ревматологии нейронауки (включая когнитивную и вычислительную нейробиологию, нейроинформатику) и психологию. Современная ревматология эффективно адаптирует современные научные достижения, что способствует существенному прогрессу фундаментальной и клинической медицины. Расшифровка ключевых иммунных механизмов патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) позволила создать при помощи методов биотехнологии принципиально новые препараты — генно-инженерные биологические препараты, «малые» молекулы, способные селективно воздействовать на определенные звенья патогенеза и минимально затрагивать общее функционирование иммунной системы. Это позволило существенно повысить эффективность лечения ИВРЗ с достижением у многих пациентов длительной стойкой ремиссии и способствовало значительному расширению представлений о патологии человека. Предполагается, что большинство перспективных исследований в области фармакотерапии ИВРЗ в направлении персонализированной медицины будут основываться на постгеномных технологиях, включая протеомику, транскриптомику, метаболомику, эпигеномику, а также интегрированном применении цифровых методов. **Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания; персонализированная медицина; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Бекетова Т.В. Развитие ревматологии на этапе становления нового технологического уклада. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):490–495.

THE DEVELOPMENT OF RHEUMATOLOGY AT THE STAGE OF FORMATION OF A NEW TECHNOLOGICAL PARADIGM Beketova T.V.

Using rheumatology as an example, the paper considers current trends in the development of medical science in the 21st century. It is emphasized that biochemistry, genetics, and molecular biology are becoming the central research priority site attracting to clinical medicine and rheumatology, neuroscience (including cognitive and computational neurobiology, neuroinformatics), and psychology. Modern rheumatology effectively adapts current scientific achievements, which contributes to the significant progress of fundamental and clinical medicine. Deciphering the key immune mechanisms of the pathogenesis of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRD) has allowed biotechnology techniques to be used to design fundamentally new drugs, such as biological agents, small molecules that are able to selectively affect certain pathogenetic constituents and to minimize the overall functioning of the immune system. This could substantially enhance the efficiency of treatment for IIRDs, by achieving a long-term stable remission in many patients and contributed to a significant expansion of ideas on human pathology. It is assumed that most promising studies of pharmacotherapy for IIRDs towards personalized medicine will be based on postgenomic technologies, including proteomics, transcriptomics, metabolomics, epigenomics, as well as the integrated use of digital methods.

Keywords: immune-mediated inflammatory rheumatic diseases; personalized medicine; biological agents.

For reference: Beketova TV. The development of rheumatology at the stage of formation of a new technological paradigm. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):490–495 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2019-490-495

Начало XXI в. знаменуется сменой технологического уклада. В мире происходят фундаментальные изменения, обусловленные новым пониманием задач, стоящих перед наукой, что приводит к сдвигу научных приоритетов от физики к биомедицине. Биохимия, генетика и молекулярная биология становятся центральным узлом научных приоритетов, притягивающим нейронауки (включая когнитивную и вычислительную нейробиологию, нейроинформатику) и психологию. Новый, шестой технологический уклад [1] характеризуется внедрением нано-, био- и когнитивных технологий, что в медицине сопровождается быстрым развитием генно-инженерных, клеточных, тканевых и иммунобиологических технологий. Таким образом, медицина, одна из наиболее консервативных сфер человеческой деятельности, в настоящее время переживает идейную и технологическую трансформацию.

В последнее десятилетие отмечается интенсивное взаимопроникновение и взаимовлияние нано-, био-, инфо- и когнитивных технологий, получившее название NBIC-конвергенции (N — нанотехнологии; B — биотехнологии; I — информационные технологии; C — когнитивная наука) [2, 3]. Социально-экономические преобразования, обусловленные NBIC-конвергенцией, расцениваются как революционные [4], причем ключевое место в этом процессе отводят медицинской науке и медицинским технологиям [1, 5]. Ведущим технологическим направлением может стать комплекс отраслей, включающий медицину, аддитивные (3D-принтеры), нано- и биотехнологии, робототехнику, информационные и когнитивные технологии (так называемые МАНБРИК-технологии; см. рисунок) [1]. Предполагается, что медицина, как никакая другая отрасль, имеющая уникаль-

ные возможности для объединения всех этих новых технологий в единую систему, может стать сферой, где осуществится заключительная фаза нового технологического уклада. Уже сегодня медицина является важным направлением в экономике, значение которого неуклонно растет. Так, патентная статистика МАНБРИК-технологий за последние 30 лет с резким (более 500%) темпом роста числа заявок на изобретения, преимущественно в области биотехнологии, медицинских и фармацевтических технологий [1], косвенно свидетельствует о том, что медицина является интегрирующей областью в МАНБРИК-технологиях и ведущим направлением развития нового технологического уклада.

В последние десятилетия одной из наиболее активно развивающихся областей медицины становится ревматология, которая эффективно адаптирует современные научные достижения, что способствует существенному прогрессу фундаментальной и клинической медицины [6]. Расшифровка ключевых иммунных механизмов патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) позволила создать при помощи методов биотехнологии принципиально новые генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), малые молекулы, способные селективно воздействовать на определенные звенья патогенеза и минимально затрагивать общее функционирование иммунной системы. Использование успехов промышленной биотехнологии и широкое внедрение инновационных методов фармакотерапии существенно повысило эффективность лечения ИВРЗ с достижением у многих пациентов длительной стойкой ремиссии и способствовало значительному расширению представлений о патологии человека. По оценкам, в ближайшее десятилетие рынок ГИБП, применяемых для лечения ИВРЗ, будет продолжать расти ежегодно в среднем на 4,6% [7].

Вместе с тем задачи ревматологии как фундаментальной проблемы медицины далеки от окончательного решения, что обусловлено мультифакториальной природой ИВРЗ со сложными, во многом не расшифрованными им-

мунопатологическими механизмами и недостаточно изученными предикторами эффективности и резистентности к терапии, трудностями ранней диагностики, тяжелым течением, риском инфекционных и других осложнений, обусловленных фармакотерапией, в том числе с использованием инновационных препаратов [8, 9].

Постоянно расширяющийся перечень ГИБП включает моноклональные антитела (мАТ) к различным детерминантам иммунокомпетентных клеток или цитокинам и гибридные белковые молекулы, ингибирующие активность цитокинов или взаимодействия Т- и В-лимфоцитов [6, 10–13]. Разработан новый класс таргетных препаратов, представляющих собой химически синтезированные малые молекулы, ингибирующие тирозинкиназы, прежде всего Janus-киназы (JAK), которые через соответствующие трансмембранные рецепторы передают сигналы от цитокинов к ядерным генам-мишеням [6, 14–16]. Поскольку каждый рецептор цитокинов рекрутирует специфическую комбинацию JAK, стратегия селективной блокады JAK, приводящей к подавлению определенных иммунных реакций, имеет значительные перспективы для фармакотерапии различных заболеваний.

В настоящее время широкий перечень мАТ, блокирующих функции различных провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α – ФНО α , интерлейкин 1 – ИЛ1, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ23), зарегистрированы в мире для лечения ревматоидного артрита (РА), спондилоартритов, псориатического артрита, гигантоклеточного васкулита, эозинофильного васкулита, применяются при других заболеваниях. Неселективные ингибиторы JAK одобрены для клинического применения при РА (тофацитиниб, барицитиниб) и псориатического артрита (тофацитиниб). ГИБП, ингибирующий стимуляцию Т-клеток (абатацепт), рекомендован при РА. Анти-В-клеточные ГИБП зарегистрированы при РА, системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), системной красной волчанке

(СКВ), активно исследуются при других ИВРЗ. Среди перспективных направлений рассматривают комбинированную терапию с одновременным или последовательным назначением нескольких ГИБП или ГИБП и JAK, а также разработку биспецифических мАТ, одномоментно воздействующих на две мишени (например, ФНО α и ИЛ17; ИЛ6 и ИЛ21; ФНО α и ICAM1). Получены многообещающие положительные результаты селективного ингибирования C5a-рецептора комплемента при АНЦА-СВ [17].

В то же время патогенетическая аргументация выбора стратегии лечения ГИБП при различных ИВРЗ сложна и недостаточно разработана. ИВРЗ характеризуются вариабельностью спектра биомаркеров, определяющих основные черты иммунопатологических реакций конкретного ИВРЗ, как у отдельных пациентов, так и в различные периоды болезни. Существует проблема рационального выбора при переключении с ГИБП (в связи с его



Схема взаимосвязи отраслей МАНБРИК-технологий (приводится из публикации Л.Е. Гринина и соавт. [1])

недостаточной эффективностью или переносимостью) на препарат с другой направленностью действия. Вторичная неэффективность (ускользание терапевтического эффекта) ГИБП может быть связана с так называемой иммуногенностью (образованием антител к МАТ) [18], что зависит от молекулярной структуры препарата и его посттрансляционных модификаций в процессе производства, а также схемы лечения, индивидуальных особенностей пациента.

К актуальным проблемам ревматологии относится возрастающее распространение биоаналогов и биокопий ГИБП [19, 20], что, с одной стороны, повышает доступность лечения, но одновременно создает трудности для разрешения проблемы, в частности при переключении лечения оригинальным препаратом на соответствующий биоаналог. Применение биокопий, производимых без строгого контроля соответствия критериям производства ГИБП, может существенно повышать риск нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Очевидно, в долговременной перспективе для лечения ИВРЗ по-прежнему будут сохранять свое значение цитостатики и глюкокортикоиды (ГК). Последние, оказывая на организм разностороннее воздействие, способны вызывать широкий спектр НЛР, включая сахарный диабет, системный остеопороз, катаракту, язвы желудка и кишечника, артериальную гипертензию. Кроме того, сами ИВРЗ рассматриваются как факторы риска тяжелых хронических состояний, приводящих к сосудистым катастрофам (инфаркт миокарда, инсульт, сосудистые тромбозы) [21], органной недостаточности (почечной, легочной), депрессивных расстройств [22] и др. Это требует проведения соответствующих профилактических мероприятий, мониторинга, диагностики и при необходимости лечения, в свою очередь все шире включающего инновационные подходы, обусловленные параллельным развитием других медицинских специальностей.

В результате внедрения МАНБРИК-технологий наблюдается быстрый прогресс в ревмоортопедии, включая развитие тканевой инженерии, аддитивных технологий, таких как трехмерное (3D) виртуальное хирургическое планирование, 3D-печать адаптированных к индивидуальным характеристикам пациента анатомических моделей и имплантов, а также инновационной роботизированной хирургии [23, 24]. 3D-моделирование позволяет объективизировать характер и объем патологического процесса, обеспечить оптимальную реконструкцию и рациональное планирование оперативного вмешательства. Имплантаты из биосовместимых пластиков (полиэфирэфиркетон и его композиты), которые можно производить при помощи 3D-печати, обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными металлическими, в частности высокой скоростью интеграции в организм, антибактериальными свойствами. Применение новых имплантатов и совершенствование подходов к обеспечению стерильности в операционном блоке способствуют снижению риска послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с ИВРЗ, получающих иммуносупрессивное лечение [25]. Внедряемые в последнее время активные автономные роботизированные фрезерные системы, поддерживающие оптимальную температуру и интегрированные с методами визуализации, позволяют осуществлять предоперационное 3D-планирование, стабильно точно позиционировать компоненты имплантата и минимизировать повреждение тканей. Кроме того, робототехнику внедряют, прежде всего в Японии, для патронажа пациентов и дистанционного мониторинга (телеприсутствие).

Расширение возможностей прикладной медицины требует обновления клинических подходов к диагностике ИВРЗ, аргументации рационального персонифицированного выбора мишеней и схемы фармакотерапии ИВРЗ, обеспечения преемственности лечения, научно обоснованного мониторинга, совершенствования медицинской помощи мультиморбидным пациентам [26] на основе развития интегрированных подразделений, объединяющих мультидисциплинарные команды врачей.

В настоящее время предложена принципиально новая концепция, предполагающая четыре основополагающих принципа медицины: предиктивность (предсказательность), превентивность (профилактика), партисипаторность (участие пациента в лечебном процессе) и персонификацию [27]. Последняя является мировым трендом развития современной ревматологии. Персонифицированную медицину (ПМ) рассматривают как интегральный подход, включающий индивидуальный выбор стратегии лечения с учетом геномных предикторов, профилактику, объединение диагностики с лечением и научно обоснованный мониторинг [28–32]. К проблемам, затрудняющим развитие ПМ, помимо высокой стоимости, относят недостаточную подготовленность специалистов с большим разрывом между открывающимися возможностями диагностики, фармакотерапии, цифровых технологий и готовностью врачей их оценить и применить на практике. Большое значение приобретает создание (с участием медицинских профессиональных ассоциаций) комплексных междисциплинарных образовательных программ и междисциплинарных клинических рекомендаций, включающих протоколы инновационного лечения [31].

Предполагается, что большинство перспективных исследований в области ПМ будут основываться на постгеномных технологиях, включая протеомику, транскриптомику, метаболомику. Важное направление исследований с позиций ПМ представляет эпигеномика. Так, накопленные данные свидетельствуют о значении эпигенетической дисрегуляции (включая гипометилирование ДНК, ацетилирование гистонов, некодирующие РНК) в патогенезе РА, СКВ и других ИВРЗ [33–35].

Один из ключевых инструментов ПМ – выявление сывороточных и тканевых лабораторных биомаркеров, предоставляющих информацию для ранней диагностики ИВРЗ, выявления риска быстрого прогрессирования заболевания или его неблагоприятного исхода, прогнозирования ответа пациента на различные фармпрепараты [36]. Протеомика рассматривается как приоритетное направление изучения биомаркеров ИВРЗ; протеомные исследования могут предоставить информацию для ранней диагностики ИВРЗ, оценки реакции на лечение и выделения групп больных, потенциально не отвечающих на определенные лекарственные препараты. В 2010 г. стартовал проект «Протеом человека» (Human Proteome Project) [37], направленный на создание протеомной карты, включающей все белки, кодируемые геномом человека. Идентификация перспективных биомаркеров ИВРЗ связана также с исследованиями в области метаболомики, расшифровывающей текущие метаболические изменения в организме человека при изучении малых молекул (<1 кДа), что имеет различия у больных РА, СКВ, спондилоартритом, остеоартритом [38]. Наиболее перспективным является интегральный подход к исследованию различных биомаркеров, включая генетические факторы (с использованием метода секвени-

рования генома, профилей экспрессии РНК и некодирующих РНК), белки воспаления и метаболизма (масс-спектрометрия, мультиплексный анализ), метаболиты (масс-спектрометрия, ядерный магнитный резонанс), содержание антител к мАТ и лекарственных препаратов (автоматизированные платформы иммуноанализа) [33].

Результаты генетических исследований могут носить предсказательное значение в отношении характера течения ИВРЗ и реакции на лечение. Так, полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 ассоциируется с тяжелыми рентгенологическими изменениями при РА [39], выявлена связь полиморфизма промоторного участка гена ИЛ6 (-174G/C) с развитием нефрита при СКВ [40], полиморфизма гена моноцитарного хемотаксического фактора 1 (A/A-2518) с неблагоприятным прогнозом АНЦА-СВ [41]. Исследование полиморфизма гена фермента тиопуридин-метилтрансферазы, осуществляющего биотрансформацию азатиоприна, рекомендовано перед назначением лечения азатиоприном для исключения высокого риска гематологических НЛР [42]. Кроме того, генетические исследования могут иметь значение для ведения мультиморбидных пациентов с ИВРЗ. Так, выявление полиморфизма генов, кодирующих цитохром P450 и витамин-K-эпоксидредуктазу, играет важную роль в определении дозы варфарина [44], оценка полиморфизма гена *SLCO1B1* позволяет прогнозировать развитие НЛР в виде миопатии при лечении статинами [44], установлена предсказательная ценность выявления полиморфизма отдельных генов для развития коронарной патологии [45], злокачественных новообразований, других заболеваний.

Достижения высокопроизводительных технологий молекулярного профилирования, такие как микрочипы, произвели революцию в молекулярно-генетических исследованиях. Изучение генома с выявлением избыточной экспрессии и выключения отдельных генов может характеризовать специфический генетический профиль данного фенотипа ИВРЗ и аргументировать персонализированный выбор лечебной стратегии. Предполагается, что при развитии ПМ как общемирового стандарта здравоохранения в его основе должен лежать так называемый генетический паспорт — электронная база данных, содержащая индивидуальную генетическую информацию о пациенте (анализ кариотипа, результаты тестирования генов, ассоциированных с тяжелыми мультифакториальными заболеваниями, включая ИВРЗ) [29]. Внедрению достижений информационных технологий в здравоохранение, вероятно, будут сопутствовать новые электронные показатели клинического качества и усовершенствование электронных медицинских карт [46].

В связи с видоизменением цели терапии ИВРЗ, от сохранения жизни пациентов до поддержания стабильной ремиссии, снижения риска НЛР, контроля коморбидной патологии и достижения высокого качества жизни, большое значение приобретают преемственность в лечении и непрерывный научно обоснованный мониторинг пациентов. Высококвалифицированные регистры пациентов с ИВРЗ [47–50], представляющие собой регулярно обновляемые электронные базы динамического мониторинга больных

и функционирующие как инструмент персонализированной инновационной терапии, позволяют добиться высоких показателей эффективности лечения [50]. Дальнейшие перспективы могут быть связаны с расширением влияния компьютерных технологий на принятие клинических решений.

За последнее десятилетие произошел существенный сдвиг парадигмы, связанной со сбором, хранением, обработкой и использованием клинических данных. В условиях экспоненциального роста объема знаний и данных, которые должен анализировать врач, возрастает значение компьютерных технологий с использованием искусственного интеллекта и машинного обучения для анализа крупных многомерных баз данных, включая структурированные электронные карты, данные персональной геномики, диагностической медицинской аппаратуры, и создания систем поддержки оптимального принятия решений, точных моделей прогнозирования исхода ИВРЗ, выбора стратегии лечения.

Машинное обучение является одним из направлений искусственного интеллекта, базирующегося на анализе данных и распознавании образов, целью которого является создание прогностических моделей. Прорыв в машинном обучении, произошедший в последние годы, явился результатом быстрого глубокого обучения (deep learning), возникшего благодаря слиянию четырех ключевых факторов: наличия в открытом доступе огромного количества оцифрованных многомерных данных; разработки графических процессоров с высокой вычислительной мощностью; совершенствования алгоритмов машинного обучения, базирующихся на многослойных искусственных нейронных сетях, что значительно улучшило производительность и минимизировало ошибки; доступности инструментов, кодов и моделей с открытым исходным кодом.

Новая эра в машинном обучении прокладывает путь к эффективному анализу масштабных многомерных баз данных пациентов, результатов лабораторного и инструментального обследования. Прогнозируется, что влияние компьютерных технологий на принятие клинических персонализированных решений во всех областях медицины, включая ревматологию, будет лавинообразно нарастать [51]. Кроме того, интегрированное применение цифровых методов фундаментально меняет подходы к разработке перспективных методов лечения, позволяя с высокой точностью прогнозировать молекулярные особенности, биологическую активность лекарственных препаратов и конструировать новые лекарства с заданными свойствами [52], что будет индуцировать дальнейший прогресс в ревматологии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гринин ЛЕ, Коротаев АВ, Бондаренко ВМ, редакторы. Н. Д. Кондратьев: кризисы и прогнозы в свете теории длинных волн. Взгляд из современности. Москва: Московская редакция издательства «Учитель»; 2017. 384 с. ISBN: 978-5-7057-5167-9 [Grinin LE, Korotaev AV, Bondarenko VM, eds.

N. D. Kondrat'ev: krizisy i prognozy v svete teorii dlinnykh voln. Vzglyad iz sovremennosti [N.D. Kondrat'ev: crises and forecasts in the light of the theory of long waves. A look from the present]. Moscow: Moskovskaya redaktsiya izdatel'stva «Uchitel'; 2017. 384 p. ISBN: 978-5-7057-5167-9 (In Russ.)].

2. Lynch Z. Neurotechnology and society (2010-2060). *Ann N Y Acad Sci.* 2004 May;1013:229-33. doi: 10.1196/annals.1305.016
3. Bainbridge MS, Roco MC. Managing Nano-Bio-Info-Cogno Innovations: Converging Technologies in Society. New York, NY: Springer; 2005.
4. Ковальчук МВ. Конвергенция наук и технологий — прорыв в будущее. Российские нанотехнологии. 2011;6(1–2). Доступно по ссылке: <http://www.nrcki.ru/files/nbik01.pdf> [Koval'chuk MV. The convergence of science and technology — a breakthrough into the future. *Rossiyskie Nanotekhnologii.* 2011;6(1–2). Available from: <http://www.nrcki.ru/files/nbik01.pdf> (In Russ.)].
5. Nefiodow L, Nefiodow S. The Sixth Kondratieff. The New Long Wave of the World. 2017, Sankt-Augustin, Germany. P. 252. ISBN-10: 1545485143 ISBN-13: 978-1545485149
6. Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133-40 [Nasonov EL. Achievements in rheumatology in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):133-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-133-140
7. Rheumatoid Arthritis Drugs / Therapeutics Market Size Analysis Report By Molecule Type (Biopharmaceuticals (Biologics, Biosimilars), Pharmaceuticals), By Sales Channel (Prescription, OTC), And Segment Forecasts, 2018-2025. Available from: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/rheumatoid-arthritis-therapeutics-market>
8. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):263-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
9. Белов БС, Наумцева МС, Тарасова ГМ, Буханова ДВ. Таргетная терапия и инфекции при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2016;10(4):4-15 [Belov BS, Naumtseva MS, Tarasova GM, Bukhanova DV. Targeted therapy and infections in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(4):4-15 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-4-15
10. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409-19 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
11. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
12. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
13. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Применение ритуксимаба и других анти-В клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(1):7-17 [Nasonov EL, Lila AM. The use of rituximab and other anti-B cell preparations for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2019;28(1):7-17 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-7-17.
14. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
15. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;17(1):78. doi: 10.1038/nrd.2017.267
16. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs.* 2019 Feb;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w
17. Бекетова ТВ. Перспективные направления терапии системных васкулитов: в фокусе авакопан, пероральный селективный ингибитор C5a рецептора. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(1):75-9 [Beketova TV. Promising directions for the treatment of systemic vasculitis: focus on avakopan, an oral selective inhibitor of C5a receptor. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2019;28(1):75-9 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-75-79
18. Gunn GR 3rd, Sealey DC, Jamali F, et al. From the bench to clinical practice: understanding the challenges and uncertainties in immunogenicity testing for biopharmaceuticals. *Clin Exp Immunol.* 2016 May;184(2):137-46. doi: 10.1111/cei.12742
19. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):628-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
20. Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, et al. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD Open.* 2019;5(1):e000900. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000900
21. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):122-8 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):122-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128
22. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ. Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):512-21 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU. Mental disorders in patients with rheumatic diseases: Diagnosis and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):512-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-512-521
23. Han X, Yang D, Yang C, et al. Carbon Fiber Reinforced PEEK Composites based on 3D-printing technology for orthopedic and dental applications. *J Clin Med.* 2019 Feb 12;8(2). pii: E240. doi: 10.3390/jcm8020240
24. Liow MHL, Chin PL, Pang HN, et al. THINK surgical TSolution-One® (Robodoc) total knee arthroplasty. *SICOT J.* 2017;3:63. doi: 10.1051/sicotj/2017052
25. Храмов АЭ, Макаров МА, Макаров СА и др. Местные осложнения эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):549-54 [Khramov AE, Makarov MA, Makarov SA, et al. Local complications of hip and knee joint replacement in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):549-54 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-549-554

26. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мульти-морбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362-5 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
27. Османов ЭМ, Маньяков РР, Османов РЭ и др. Медицина 4 «п» как основа новой системы здравоохранения. Вестник российских университетов. Математика. 2017;(6-2). Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsina-4-p-kak-osnova-novoy-sistemy-zdravooohraneniya> [Osmanov EM, Man'yakov RR, Osmanov RE, et al. Medicine 4 «p» as the basis of a new healthcare system. *Vestnik Rossiyskikh Universitetov. Matematika*. 2017;(6-2). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsina-4-p-kak-osnova-novoy-sistemy-zdravooohraneniya> (In Russ.)].
28. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. Терапевтический архив 2012;84(5):5-9 [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012;84(5):5-9 (In Russ.)].
29. Публичный аналитический доклад по научно-технологическому направлению «Биомедицина». Доступно по ссылке: <https://reestr.extech.ru/docs/analytic/reports/medicine.pdf> [Public analytical report on the scientific and technological direction «Biomedicine». Available from: <https://reestr.extech.ru/docs/analytic/reports/medicine.pdf> (In Russ.)].
30. Дедов ИИ, Тюльпаков АН, Чехонин ВП и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012;67(12):4-12 [Dedov II, Tyul'pakov AN, Chekhonin VP, et al. Personalized medicine: current status and prospects. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2012;67(12):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v67i12.474
31. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Галушко ЕА, Амирджанова ВН. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):339-43 [Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Strategy for development of rheumatology: From scientific achievements to practical healthcare. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):339-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-339-343
32. Di Sanzo M, Cipolloni L, Borro M, et al. Clinical applications of personalized medicine: A new paradigm and challenge. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(3):194-203. doi: 10.2174/1389201018666170224105600
33. Ospelt C, Reedquist KA, Gay S, Tak PP. Inflammatory memories: is epigenetics the missing link to persistent stromal cell activation in rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev*. 2011 Jul;10(9):519-24. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.001
34. Wu H, Deng Y, Feng Y, et al. Epigenetic regulation in B-cell maturation and its dysregulation in autoimmunity. *Cell Mol Immunol*. 2018 Jul;15(7):676-84. doi: 10.1038/cmi.2017.133
35. Long H, Yin H, Wang L, et al. The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:118-38. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.020
36. Kringelbach TM, Glinthorpe B, Hogdall EV, et al; Biomarker Protocol Study Group. Identification of new biomarkers to promote personalised treatment of patients with inflammatory rheumatic disease: protocol for an open cohort study. *BMJ Open*. 2018;8(2):e019325. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019325
37. Paik YK, Omenn GS, Hancock WS, et al. Advances in the Chromosome-Centric Human Proteome Project: looking to the future. *Expert Rev Proteom*. 2017 Dec;14(12):1059-71. doi: 10.1080/14789450.2017.1394189
38. Gupta L, Ahmed S, Jain A, Misra R. Emerging role of metabolomics in rheumatology. *Int J Rheum Dis*. 2018 Aug;21(8):1468-77. doi: 10.1111/1756-185X.13353
39. Han SW, Sa KH, Kim SI, et al. CCR5 gene polymorphism is a genetic risk factor for radiographic severity of rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*. 2012 Nov;80(5):416-23. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01955.x
40. Santos MJ, Fernandes D, Capela S, et al. Interleukin-6 promoter polymorphism -174 G/C is associated with nephritis in Portuguese Caucasian systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2011 Mar;30(3):409-13. doi: 10.1007/s10067-010-1640-y
41. Jönsson N, Erlandsson E, Gunnarsson L, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: biomarker potential and association with polymorphisms in the MCP-1 and the CC chemokine receptor-2 gene. *Mediat Inflamm*. 2018 Mar 12;2018:6861257. doi: 10.1155/2018/6861257
42. Lennard L. Implementation of TPMT testing. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Apr;77(4):704-14. doi: 10.1111/bcp.12226
43. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009 Feb 19;360(8):753-64. doi: 10.1056/NEJMoa0809329
44. Hou Q, Li S, Li L, et al. Association between SLCO1B1 gene T521C polymorphism and statin-related myopathy risk: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(37):e1268. doi: 10.1097/MD.0000000000001268
45. Gul B, Lansky A, Budoff MJ, et al. The clinical utility of a precision medicine blood test incorporating age, sex, and gene expression for evaluating women with stable symptoms suggestive of obstructive coronary artery disease: Analysis from the PRESET Registry. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 May;28(5):728-35. doi: 10.1089/jwh.2018.7203
46. Tonner C, Schmajak G, Yazdany J. A new era of quality measurement in rheumatology: electronic clinical quality measures and national registries. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Mar;29(2):131-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000364
47. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472-84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
48. Асеева ЕА, Дубиков АИ, Левашева ЛА и др. Регистр пациентов с системной красной волчанкой, Евразийская когорта (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):520-6 [Aseeva EA, Dubikov AI, Levasheva LA, et al. The registry of systemic lupus erythematosus patients, a Eurasian cohort (RENAISSANCE). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):520-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-520-526
49. Бекетова ТВ. Значение национального регистра больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами как инновационного инструмента персонализированной индукционной и поддерживающей терапии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):499-507 [Beketova TV. The value of the Russian National Registry of patients with ANCA-associated systemic vasculitis as an innovative tool of personalized induction and maintenance therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):499-507 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-499-507
50. Beketova T, Nasonov E. Rituximab for ANCA-associated vasculitis: one center experience of personalized treatment strategy. *Rheumatology*. 2019;58(2):285. doi: 10.1093/rheumatology/kez063.009
51. Kim KJ, Tagkopoulos I. Application of machine learning in rheumatic disease research. *Korean J Intern Med*. 2019;34(4):708-22. doi: 10.3904/kjim.2018.349
52. Ekins S, Puhl AC, Zorn KM, et al. Exploiting machine learning for end-to-end drug discovery and development. *Nat Mater*. 2019 May;18(5):435-41. doi: 10.1038/s41563-019-0338-z