EDITORIAL

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.248-07+577.2+575.21

МЕДИЦИНА ВЫСОКОЙ ТОЧНОСТИ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

© *Валерий Николаевич Минеев*

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Валерий Николаевич Минеев — профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого. E-mail: vnmineev@mail.ru

Поступила: 27.01.2021 ***Одобрена: 16.03.2021*** ***Принята к печати: 19.03.2021***

РЕЗЮМЕ: Бронхиальная астма — гетерогенное заболевание, имеет множество «лиц», что требует максимально персонифицированного подхода к выбору наиболее оптимального лечения. Проблема персонализации и появление термина «прецизионная медицина» — вполне логичное развитие современной медицины, когда появились доступные технологии, основанные на генетической и молекулярной диагностике. Развитие концепции медицины высокой точности привело к появлению новых классификационных критериев и терминов, в том числе термина «эндотип». Рассматриваются номенклатура и ключевые термины точной медицины. Отмечается вклад отечественных ученых в создание классификации бронхиальной астмы: академика РАМН, профессора А.Д. Адо, заслуженного деятеля науки, профессора П.К. Булатова, члена-корреспондента РАН, профессора Г.Б. Федосеева.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: точная медицина; бронхиальная астма; фенотип; эндотип.

PRECISION MEDICINE AND BRONCHIAL ASTHMA

© *Valeriy N. Mineev*

First Saint-Petersburg State Medical University. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8

Contact information: Valeriy N. Mineev — Professor, M.V. Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology. E-mail: vnmineev@mail.ru

Received: 27.01.2021 ***Revised: 16.03.2021*** ***Accepted: 19.03.2021***

SUMMARY: Bronchial asthma is a heterogeneous disease that has many «faces», which requires the most personalized approach to choosing the most optimal treatment. The problem of personalization and the emergence of the term «precision medicine» is a completely logical development of modern medicine, when available technologies based on genetic and molecular diagnostics appeared. The development of the concept of precision medicine has led to the emergence of new classification criteria and terms, including the emergence of the term «endotype». The nomenclature and key terms of precision medicine are considered. The contribution of domestic scientists to the creation of the classification of bronchial asthma is noted: Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, professor A.D. Ado, Honored Scientist, professor P.K. Bulatov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, professor G.B. Fedoseev.

KEYWORDS: precision medicine; bronchial asthma; phenotype; endotype.

Qui bene interrogat, bene dignoscit;
qui bene dignoscit, bene curat.
Кто хорошо расспрашивает, хорошо ставит диагноз;
кто хорошо ставит диагноз, хорошо лечит

Бронхиальная астма, как известно, является гетерогенным заболеванием, имеет множество «лиц» [11]. Автор данной статьи — активный апологет клинико-патогенетических вариантов заболевания [10], разработанных член-корреспондентом РАН, профессором Г.Б. Федосеевым. Именно подобный диагностический подход определяет эффективность лечения. В настоящее время такой подход называют персонализированной диагностикой и терапией.

Так, в GINA-2020 (Global Initiative for Asthma-2020) персонализированный подход доминирует как в диагностике, так и в лечении бронхиальной астмы [19].

Проблема персонализации в медицине достаточно интересна с точки зрения «предсказания на основе геномных данных вероятности возникновения того или иного заболевания, диагностики заболевания и выбора тактики лечения с использованием геномных и постгеномных технологий, а также терапевтического лекарственного мониторинга и регенеративных клеточных технологий» и рассмотрена в статье «Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы», опубликованной в журнале «Вестник РАМН» И.И. Дедовым и соавт. [2].

Обратиться к проблеме медицины высокой точности (этот термин появился в последние годы) подтолкнула недавно вышедшая статья с интересным названием «Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases» («Прецизионная медицина и фенотипы, эндотипы, генотипы, региональные типы и терапевтические (лечебные) типы аллергических заболеваний») [17].

Появление термина «прецизионная медицина» — вполне логичное развитие современной медицины, когда появились доступные технологии, основанные на генетической и молекулярной диагностике.

Время от времени задаю студентам вопрос: «Сколько вы знаете болезней или сколько существует болезней в человеческой популяции?» Многие студенты совершенно справедливо называют цифру в 55 тысяч наименований, ссылаясь на новую 11 версию Международной классификации болезней.

Однако некоторые студенты, понимая, что вопрос таит определенный подтекст, не совпадающий с прямым ответом, задумываются и выходят на обсуждение проблемы особенностей течения заболевания, его диагностики и лечения у каждого отдельного больного. Сколько людей, столько и болезней, — таково было резюме подобных обсуждений. Так или иначе, мы выходили на обсуждение роли уникального генетического профиля больного человека в формировании и течении заболевания. В этой связи, кстати, интересно упоминание на ряде сайтов, в том числе в материалах Википедии [18], термина «точная медицина», который появился в 2009 г. после случая с двухлетним ребенком, имеющим неясную патологию кишечника, требовавшую множества операций. После секвенирования генома мальчика была обнаружена мутация в гене XIAP (Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром — болезнь Дункана, синдром Пуртильо) — редко встречающаяся форма первичного гемафагоцитарного лимфогистиоцитоза. После трансплантации гематопоэтических стволовых клеток мальчик полностью выздоровел. Таким образом, только генетический анализ помог точно диагностировать болезнь и вылечить больного.

Представляет интерес активное обсуждение в литературе различий терминов и соответствующих концепций «персонализированная медицина» и «точная (прецизионная) медицина» [6, 20, 21]. Подробное изложение аргументов в подобной дискуссии не является целью данного обзора, однако следует отметить, что сутью точной медицины [6] является не только изучение генома, но и использование для диагностики огромного объема иной разноплановой информации от анамнеза жизни, семейного анамнеза, социального положения, экологических условий до состояния микробиоты кишечника. Именно с помощью такой интеграции максимального числа данных о больном достигается точность диагноза.

Подчеркнем, что указанный подход к пониманию концепции точной медицины весьма близок к методологии отечественного клиницизма, развиваемой в настоящее время, в частности, профессорами Г.Б. Федосеевым и В.И. Трофимовым [13].

Рассматривая концепцию точной медицины с точки зрения бронхиальной астмы, отметим, что наиболее часто встречающиеся ключевые слова — это эндотипы, фенотипы, генотипы, терапевтические типы, биомаркеры. Обязательно добавим также к данным ключевым словам термин «клинико-патогенети-

ческие варианты» (КПВ) бронхиальной астмы, предложенный профессором Г.Б. Федосеевым.

В настоящее время в зарубежной литературе используют менее точные характеристики заболевания — фенотипы бронхиальной астмы. Однако применение классификации бронхиальной астмы на основе клинико-патогенетических вариантов было важнейшим прорывом в астмологии. По Г.Б. Федосееву [8] выделяют 10 клинико-патогенетических вариантов: атопический, инфекционно-зависимый, аутоиммунный, стероидозависимый, дизовариальный, выраженный адренергический дисбаланс, холинергический, нервно-психический, аспириновый, астма физического усилия. Как правило, в начале заболевания в качестве первичного наблюдается атопический или инфекционно-зависимый вариант или их сочетание. В последующем могут присоединяться другие КПВ. Анализ комбинаций выявил наличие 18 сочетаний КПВ у разных больных [12].

Кроме разграничения клинико-патогенетических вариантов отдельно выделяются индивидуальные случаи с различной тяжестью и фазой заболевания [8].

Приходится удивляться тому, как мало было известно о болезни ранее, когда выделяли лишь два варианта: intrinsic-extrinsic (эндогенная-экзогенная); атопический инфекционно-аллергический. Тем не менее подчеркивалось принципиальное различие между двумя этими вариантами или, как их ранее называли, формами заболевания — это связь заболевания либо с внешними (аллергенами), либо с внутренними причинами (чаще всего инфекционными). В этом случае необходимо отметить вклад в создание современной по тем временам (1969 г.) классификации бронхиальной астмы профессоров А.Д. Адо и П.К. Булатова.

Несомненно, что разделение больных даже по двум принципиально разным вариантам (аллергический, неаллергический) способствовало повышению эффективности лечения. Так, например, при проведении 2–3 повторных курсов аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) эффективность лечения аллергической бронхиальной астмы достигает 80–90% [11].

Отметим, что АСИТ (ранее метод назывался специфическая гипосенсибилизация) является весьма иллюстративным методом, имеющим более чем 100-летнюю историю, который позволяет индивидуализировать лечение больных с аллергическим вариантом бронхиальной астмы.

Добавим, что при оценке отдаленной эффективности лечения бронхиальной астмы с учетом всех клинико-патогенетических вариантов с применением как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии, хороший и удовлетворительный результат был получен у 90,1% пациентов [11].

Обсуждая два основных варианта бронхиальной астмы (аллергический и инфекционно-зависимый), упомянем, что еще в 1985 г. Г.Б. Федосеевым, С.С. Жихаревым и соавт. высказывалась мысль о том, что эти два первичных клинико-патогенетических варианта являются разными болезнями по конституциональной природе, патогенным агентам внешней среды, клеточным и субклеточным механизмам, причем неаллергический (инфекционно-зависимый) вариант рассматривается как истинно легочная патология, «болезнь органа» [3].

Действительно, эта гипотеза имеет целый ряд доказательств, в том числе с позиции причинности [9] эти варианты рассматриваются в качестве альтернативных, исходя из различий в связях внутренних механизмов (биологических дефектов) и внешнего воздействия (аллергены, инфекционные агенты). Так, если при аллергическом варианте внешние факторы (аллергены) преимущественно разрешающие, то при неаллергическом варианте заболевания внешние агенты (инфекционные) являются этиологическими факторами, которые определяют формирование заболевания.

В Глобальной стратегии по лечению бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020), пересмотренной в 2020 г. (GINA-2020), предлагается выделять пять фенотипов бронхиальной астмы [19]: аллергическая, неаллергическая, с поздним дебютом, с фиксированной обструкцией, при ожирении. Дается краткая характеристика каждого из них [19]. Как видно из названий фенотипов, а также из их характеристик [19], имеется определенная разнородность критериев классификации, но скорее важно то существенное обстоятельство, что сами авторы Глобальной стратегии [19] подчеркивают, что указанные фенотипы не отражают строго специфический патофизиологический процесс и главное — не отражают реакцию на лечение.

Развитие концепции медицины высокой точности привело к появлению новых клас-

сификационных критериев и терминов, в том числе к появлению термина «эндотип».

Если фенотипом считается совокупность клинических и патофизиологических характеристик (внешние проявления болезни), развивающихся в результате взаимодействия генетических факторов под воздействием окружающей среды, то в понятие эндотипа включаются те ключевые отличительные патофизиологические (патогенетические) механизмы, которые в значительной мере определяют ответ на лечение. В этом смысле клинико-патогенетические варианты, разработанные профессором Г.Б. Федосеевым, можно было бы отнести к эндотипам бронхиальной астмы, так как их установление у каждого конкретного больного целенаправленно ведет к выбору соответствующего лечебного подхода.

Кроме того, патогенетические механизмы, включая молекулярные, лежащие в основе отдельных вариантов, могут обнаруживаться в той или иной степени и при других клинико-патогенетических вариантах.

Тем не менее, если удается выделить конкретный так называемый биологический маркер (биомаркер), который может явиться субстратом или основанием для патогенетической терапии, то это уже позволяет выделить конкретный эндотип [15]. По мнению профессора Б.А. Черняка, «классический вариант, иллюстрирующий эту ситуацию, — атопическая БА с маркером на уровне молекулярной характеристики, когда мы можем назначать омализумаб, или эозинофильная астма, когда имеется повышенный уровень интерлейкина-5 и назначаются антиинтерлейкиновые препараты» [15].

С этой точки зрения интересно рассмотреть выделенный на кафедре госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова так называемый фенотип бронхиальной астмы с «синдромом T-bet» [7]. Напомним, что фактор транскрипции T-bet (TBX21, T-box protein) принадлежит семейству TBX (T-box protein) и играет роль ключевого фактора развития Th1-связанной экспрессии IFNγ. Действие T-bet на Th2 и Th17 вело к превращению этих клеток в Th1-лимфоциты, которые синтезируют IFNγ.

Так, у больных бронхиальной астмой при обоих вариантах заболевания (аллергическом и неаллергическом) выявлено снижение уровня экспрессии T-bet в мононуклеарах периферической крови, однако у ряда больных экспрессия T-bet была высокой (уровень экспрессии T-bet >1,0) [7], причем у этих больных наблюдался симптомокомплекс, названный нами «синдромом повышения T-bet», который включал больных с преимущественно тяжелым течением заболевания. При этом больные нуждались в терапии системными глюкокортикоидами и β_2-агонистами, не имели отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям, в подавляющем большинстве имели избыточную массу тела и сопутствующую патологию, среди которой ведущее место занимали заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также патология желудочно-кишечного тракта. Данный симптомокомплекс описан как «фенотип бронхиальной астмы» [7], однако с точки зрения существующей терминологии точной медицины этот симптомокомплекс можно расценивать и как эндотип, учитывая наличие лежащего в его основе молекулярного регуляторного механизма (биомаркера). Вполне возможна разработка таргетного лечебного подхода на основе избирательного влияния на экспрессию транскрипционного фактора T-bet, что, во всяком случае, считается вероятным при разработке таргетного лечебного подхода, используя воздействие на фактор T-bet, в частности при аутоиммунном артрите [23], подагрическом артрите [24].

Вполне естественно, что появление новых эндотипов связано с новыми научными открытиями в астмологии и аллергологии, прежде всего на молекулярном, клеточном и генетическом уровнях.

В задачу данной статьи не входит подробная характеристика и анализ фенотипов и эндотипов бронхиальной астмы, главная цель — это рассмотрение основных таксономических подходов, существующих в настоящее время в астмологии, которые создают базис для эффективного лечения конкретного пациента.

Рассмотрим номенклатуру и ключевые термины точной медицины (табл. 1), которые суммированы в работе «Прецизионная медицина и фенотипы…» [17], упомянутой выше.

Следует отметить, что прецизионное эндотипирование на основе выявления биомаркеров является наиболее перспективным в отношении индивидуального целевого лечения, однако считается, что лечение на этой основе сталкивается при бронхиальной астме с рядом проблем при внедрении в повседневную практику [17].

Подчеркивается, что в настоящее время большая часть исследований эндотипа проводится при тяжелых формах аллергических

Таблица 1

Номенклатура и ключевые термины точной медицины в астмологии ([17], с изм.)

Table 1

Nomenclature and key terms of precision medicine in asthmology ([17], with changes)

Термин	Определение
Фенотип	Групповые определяемые свойства, характеризующие индивидуальные проявления болезни. Обычно используется широкий набор определяемых свойств, который включает: клинические параметры (возраст, пол, раса, начало заболевания, триггеры, симптомы и т.д.); физиологические свойства (проходимость и гиперреактивность верхних и нижних дыхательных путей, режим вентиляции, обоняние, сухость кожи и др.); морфологические особенности (гипертрофия гладких мышц бронхов, шеддинг эпителия, продукция слизи, назальные полипы и т.д.); методы визуализации (толщина бронхов, компьютерная томография пазух); клинически значимые исходы (обострения, снижение функции легких, рецидив полипов носа и т.д.); параметры воспаления (эозинофильное или нейтрофильное воспаление); ответ на лечение (респондер/нереспондер, чувствительный или резистентный к кортикостероидам)
Эндотип	Набор механизмов болезни, объясняющих проявление болезни в группах пациентов. Наиболее частыми эндотипами аллергических заболеваний являются тип 2 и не тип 2; также появились подтип инфламмасом, барьерный подтип, подтип 17 и смешанные типы, такие как тип 2/тип 1 и тип 2/тип 17
Биомаркер	Измеримый биоиндикатор, связывающий эндотип заболевания с фенотипом
Терапевтический тип (тератип)	Прогнозирование ответа на лечение в зависимости от эндотипа заболевания
Региональный тип (регионтип)	Региональные различия между эндотипами, связанные с разными аллергенами и другими факторами окружающей среды
Инфламмасомный эндотип	Подтип иммунного ответа, не относящегося к типу 2, вызванного гиперактивацией пути IL-1β и TNF-α/NF-κB. Обычно он не отвечает на стероидную терапию и может сопровождаться инфекциями
Барьерный эндотип	Имеются тяжелые изменения эпителиальной барьерной функции, что ведет к повышению восприимчивости к заболеванию или к развитию тяжелых форм заболевания. Это имеет отношение как к иммунному ответу типа 2, так и к иммунному ответу не типа 2
Терапевтический тип, чувствительный к кортикостероидам	Терапевтический тип, который позволяет определить чувствительность к кортикостероидам в отношении функции легких, ответ на бронходилататоры, чувствительность дыхательных путей, симптоматики, потребность в пероральных стероидах и частоту посещений службы неотложной помощи и госпитализаций
Стратифицированная медицина	Подход, основанный на эндотипе/биомаркерах, который классифицирует людей в подгруппы, различающиеся по их восприимчивости к конкретному заболеванию или ответу на конкретное лечение
Стратификационные биомаркеры	Биомаркеры, которые предназначаются для стадирования заболеваний на основе прогноза или ключевого биологического механизма, тем самым обеспечивая данными так называемую концепцию «обогащения»
«Обогащение» (Enrichment)	Отбор популяции пациентов, в которой успешный эффект вмешательства более вероятен, чем в неотобранной популяции
Прогностическое «обогащение»	Отбор популяции пациентов, в которой с большей вероятностью произойдут события, связанные с заболеванием, такие как обострения, снижение функции органов или смерть

заболеваний [17]. Раннее же эндотипирование пациентов с более легкой степенью тяжести или даже из группы риска может дать больше информации о механизмах болезни. При этом полагают, что на ранних стадиях болезни эндотипы легче дифференцировать, в то время как по мере прогрессирования болезни выделение каждого специфического эндотипа сложнее [17]. Еще одно важное условие — это устойчивость эндотипа в различных фазах заболевания (обострении, ремиссии).

Любопытно, что среди ряда биомаркеров для эндотипов, которые рассматриваются в работе [17], упоминаются вкусовые рецепторы к горькому вкусу (Tas2R), которые экспрессированы на гладкомышечных клетках

бронхов. Интересно, что плотность этих рецепторов на гладких мышцах человека выше приблизительно в 4 раза, чем плотность β_2-адренорецепторов, и каждый из них способен вызывать релаксацию гладких мышц бронхов [4]. Рецепторы Tas2R эктопически экспрессированы не только на гладкомышечных клетках бронхов человека, но также и на лимфоцитах, макрофагах, тучных и других клетках воспаления [4].

Предполагают, что в будущем лечение бронхиальной астмы будет дополнено новым классом бронходилататоров — агонистов рецепторов Tas2R, более мощных, чем β_2-агонисты [22].

Что касается эндотипирования бронхиальной астмы на основе экспрессии эктопических рецепторов Tas2R с точки зрения точной медицины, то к настоящему времени появились некоторые данные для случаев дифференциации аллергического и неаллергического вариантов заболевания при исследовании плазменных уровней рецептора Tas2R38 [5], а также для случаев выявления генетического полиморфизма этого рецептора (AVI/AVI), экспрессированного на подвижных назальных ресничках, что рассматривается в качестве независимого фактора риска для формирования риносинусита, для лечения которого требуется оперативное вмешательство [16].

В передовой статье «В поисках истины: что такое бронхиальная астма?» в журнале «Пульмонология» профессор Г.Б. Федосеев и соавт. (2015) [14] подчеркивают, что по обобщенным данным различных авторов даже при применении современных методов лечения добиться контроля над течением бронхиальной астмы удается лишь у ≤50% больных, низка эффективность лечения больных с тяжелым течением заболевания. При этом одним из главных направлений повышения эффективности лечения называется учет индивидуальных фенотипических, эндотипических особенностей заболевания [14].

Рассматривая организацию помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации, профессор С.Н. Авдеев и соавт. (2020) [1] также подчеркивают, что определение фенотипа для пациентов с заболеванием с тяжелым течением «является обязательным условием перед назначением генно-инженерных биологических препаратов, поскольку ответ на лекарственную терапию во многом зависит от фенотипа, что позволяет персонифицировано подходить к выбору наиболее оптимальной опции для лечения».

Написание статьи сопровождалось поисками во всем бесконечном многообразии проявлений такого заболевания, как бронхиальная астма, ее наиболее характерных индивидуальных признаков, на которые можно опереться во врачевании больных, однако думается, что, несмотря на изумляющие научные достижения в астмологии, врачевание остается и наукой, и искусством.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Волкова О.А., Демко И.В., Игнатова Г.Л., Лещенко И.В., Канукова Н.А., Куделя Л.М., Невзорова В.А., Недашковская Н.Г., Уханова О.П., Шульженко Л.В., Фассахов Р.С. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии. Терапевтический архив. 2020; 92 (2): 119–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000555.
2. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник РАМН. 2012; (12): 4–12. DOI: 10.15690/vramn.v67i12.474.
3. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005; (3): 68–85.
4. Минеев В.Н., Кузикова А.А., Нёма М.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу при бронхиальной астме. Медицинский академический журнал. 2017; 17(2): 105–10.
5. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу сыворотки крови при бронхиальной астме (гипотеза). Пульмонология. 2017; 27(5): 567–72.
6. 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; 13(1): 69–79. DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79.
7. Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Еремеева А.В., Нёма М.А. Фенотип бронхиальной астмы с синдромом T-bet. Медицинская иммунология. 2020; 22(1): 181–6. DOI: 10.15789/1563-0625-TSB-1874.
8. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы. Актовая речь. Л.: 1ЛМИ им. акад. И.П. Павлова; 1982.

9. Федосеев Г.Б., Батагов С.Я., Минеев В.Н., Немцов В.И. Проблемы причинности во внутренней патологии. Терапевтический архив. 1987; (10): 136–40.
10. Федосеев Г.Б., Минеев В.Н. Современная концепция диагностики и лечения бронхиальной астмы. Врач. дело. 1992; (6): 13–20.
11. Федосеев Г.Б., ред., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. СПб.: Нордмедиздат; 2011.
12. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Многоликая бронхиальная астма. Росс. аллергол. журн. 2010; (1): 40–53.
13. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Отечественный клиницизм и его применение. Клин. мед. 2016; 94 (9): 705–10. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-705-710.
14. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Александрин В.А., Филиппова Н.А., Крякунов К.Н. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? Пульмонология. 2015; 25(1): 5–18. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18.
15. Эндотипы и фенотипы астмы — от алгоритма обследования до подбора терапии. Медицинский совет. 2015; (4): 8–18.
16. Adappa N.D., Zhang Z., Palmer J.N. Kennedy D.W., Doghramji L., Lysenko A., Reed D.R., Scott T., Zhao N.W., Owens D., Lee R.J., Cohen N.A. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. Int. Forum Allergy Rhinol. 2014; 4(1): 3–7. DOI: 10.1002/alr.21253.
17. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. J Clin Invest. 2019; 129(4): 1493–1503. DOI: 10.1172/JCI124611.
18. Available at: ru.wikipedia.org/wiki/Точная_медицина
19. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org.
20. Juengst E., McGowan M.L., Fishman J.R., Settersten R.A., JR. From «Personalized» to «Precision» Medicine: The Ethical and Social Implications of Rhetorical Reform in Genomic Medicine. Hastings Cent Rep. 2016; 46(5): 21–33. DOI: 10.1002/hast.614.
21. Juengst E.T., McGowan M.L. AMA J Ethics. 2018; 20(9): E881–90. Why Does the Shift from «Personalized Medicine» to «Precision Health» and «Wellness Genomics» Matter? DOI:10.1001/amajethics.2018.881.
22. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter Taste Receptors for Asthma Therapeutics. Front. Physiol. 2019; 10: 884. DOI: 10.3389/fphys.2019.00884.
23. Wang J., Fathman J.W., Lugo-Villarino G., Scimone L., von Andrian U., Dorfman D.M., Glimcher L.H. Transcription factor T-bet regulates inflammatory arthritis through its function in dendritic cells. J. Clin. Invest. 2006; 116(2): 414–21. DOI: 10.1172/JCI26631.
24. Yang Q.B., He Y.L., Zhang Q.B., Mi Q.S., Zhou J.G. Downregulation of Transcription Factor T-Bet as a Protective Strategy in Monosodium Urate-Induced Gouty Inflammation. Front Immunol. 2019; 10: 1199. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01199.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Volkova O.A., Demko I.V., Ignatova G.L., Leshchenko I.V., Kanukova N.A., Kudelya L.M., Nevzorova V.A., Nedashkovskaya N.G., Uhanova O.P., Shul'zhenko L.V., Fassahov R.S. Organizaciya pomoshchi pacientam s tyazheloj bronhial'noj astmoj v razlichnyh sub»ektah Rossijskoj Federacii. Ot endotipov i fenotipov bronhial'noj astmy k personalizirovannomu vyboru terapii. [Organization of care for patients with severe bronchial asthma in various constituent entities of the Russian Federation. From endotypes and phenotypes of bronchial asthma to personalized therapy choices]. Terapevticheskij arhiv. 2020; 92 (2): 119–23. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000555. (in Russian).
2. Dedov I.I., Tyul'pakov A.N., CHekhonin V.P., Baklaushev V.P., Archakov A.I., Moshkovskij S.A. Personalizirovannaya medicina: sovremennoe sostoyanie i perspektivy. [Personalized medicine: current state and prospects]. Vestnik RAMN. 2012; (12): 4–12. DOI: 10.15690/vramn.v67i12.474. (in Russian).
3. Mineev V.N. Koncepciya bronhial'noj astmy kak membrano-receptornoj patologii. [The concept of bronchial asthma as a membrane-receptor pathology]. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2005; (3): 68–85. (in Russian).
4. Mineev V.N., Kuzikova A.A., Nyoma M.A. Vkusovye receptory k gor'komu vkusu pri bronhial'noj astme. [Taste receptors for bitter taste in bronchial asthma]. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2017; 17(2): 105–10. (in Russian).
5. Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. Vkusovye receptory k gor'komu vkusu syvorotki krovi pri bronhial'noj astme (gipoteza). [Taste receptors for the bitter taste of blood serum in bronchial asthma (hypothesis)]. Pul'monologiya. 2017; 27(5): 567–72. (in Russian).
6. Raskina K.V., Martynova E.Y., Perfilyev A.V., Sychev D.A., Shuev G.N., Fatkhutdinov I.R., Musienko S.V., Nikogosov D.A., Zhegulina I.O., Bavykina L.G., Poteshkin Y.E. From Personalized to Precision Medicine. [From personalized to precision medicine]. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017; 13(1): 69–79. DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79. (in Russian).
7. Sorokina L.N., Mineev V.N., Eremeeva A.V., Nyoma M.A. T-bet syndrome-associated bronchial asthma

phenotype. [The phenotype of bronchial asthma with T-bet syndrome]. Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya. 2020; 22(1): 181–6. DOI: 10.15789/1563-0625-TSB-1874. (in Russian).
8. Fedoseev G.B. Sovremennoe predstavlenie o prichinah vozniknoveniya, osobennostyah techeniya i lecheniya bronhial'noj astmy. [Modern understanding of the causes, features of the course and treatment of bronchial asthma]. Aktovaya rech'. L.: 1LMI im. akad. I.P. Pavlova; 1982. (in Russian).
9. Fedoseev G.B., Batagov S. Ya., Mineev V.N., Nemtsov V.I. Problemy prichinnosti vo vnutrennej patologii. [Problems of causality in internal pathology]. Terapevticheskij arhiv. 1987; (10): 136–40. (in Russian).
10. Fedoseev G.B., Mineev V.N. Sovremennaya koncepciya diagnostiki i lecheniya bronhial'noj astmy. [The modern concept of diagnostics and treatment of bronchial asthma]. Vrach.delo. 1992; (6): 13–20. (in Russian).
11. Fedoseev G.B., ed., Trofimov V.I., Petrova M.A. Mnogolikaya bronhial'naya astma, diagnostika, lechenie i profilaktika. [The many-sided bronchial asthma, diagnosis, treatment and prevention]. St. Petersburg: Nordmedizdat Publ.; 2011. (in Russian).
12. Fedoseev G.B., Trofimov V.I. Mnogolikaya bronhial'naya astma. [The many faces of bronchial asthma]. Ross. allergol. zhurn. 2010; (1): 40–53. (in Russian).
13. Fedoseev G.B., Trofimov V.I. Domestic clinicism and its application. [Domestic clinical practice and its application]. Klin. med. 2016; 94(9): 705–10. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-705-710. (in Russian).
14. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shaporova N.L., Aleksandrin V.A., Filippova N.A., Kryakunov K.N. Searching the truth: what is bronchial asthma? [In search of truth: what is bronchial asthma?] Pulmonologiya. 2015; 25(1): 5–18. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18. (in Russian).
15. Endotipy i fenotipy astmy — ot algoritma obsledovaniya do podbora terapii. [Endotypes and phenotypes of asthma — from the examination algorithm to the selection of therapy]. Medicinskij sovet. 2015; (4): 8–18. (in Russian).
16. Adappa N.D., Zhang Z., Palmer J.N. Kennedy D.W., Doghramji L., Lysenko A., Reed D.R., Scott T., Zhao N.W., Owens D., Lee R.J., Cohen N.A. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. Int. Forum Allergy Rhinol. 2014; 4(1): 3–7. DOI: 10.1002/alr.21253.
17. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. J Clin Invest. 2019; 129(4): 1493–1503. DOI: 10.1172/JCI124611.
18. Available at: ru.wikipedia.org/wiki/ Tochnaya_meditsina.
19. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available at: www.ginasthma.org.
20. Juengst E., McGowan M.L., Fishman J.R., Settersten R.A., JR. From «Personalized» to «Precision» Medicine: The Ethical and Social Implications of Rhetorical Reform in Genomic Medicine. Hastings Cent Rep. 2016; 46(5): 21–33. DOI: 10.1002/hast.614.
21. Juengst E.T., McGowan M.L. AMA J. Ethics. 2018; 20(9): E881–90. Why Does the Shift from «Personalized Medicine» to «Precision Health» and «Wellness Genomics» Matter? DOI:10.1001/amajethics.2018.881.
22. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter Taste Receptors for Asthma Therapeutics. Front. Physiol. 2019; 10: 884. DOI: 10.3389/fphys.2019.00884.
23. Wang J., Fathman J.W., Lugo-Villarino G., Scimone L., von Andrian U., Dorfman D.M., Glimcher L.H. Transcription factor T-bet regulates inflammatory arthritis through its function in dendritic cells. J. Clin. Invest. 2006; 116(2): 414–21. DOI: 10.1172/JCI26631.
24. Yang Q.B., He Y.L., Zhang Q.B., Mi Q.S., Zhou J.G. Downregulation of Transcription Factor T-Bet as a Protective Strategy in Monosodium Urate-Induced Gouty Inflammation. Front. Immunol. 2019; 10: 1199. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01199.