

А.С. Колбин<sup>1, 2</sup>, Р.А. Гапешин<sup>2</sup>, С.М. Малышев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация

# Современные подходы к организации трансляционных исследований

## Контактная информация:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета

Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21-я линия, д. 8, тел.: (921) 759-04-49, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила: 21.03.2014 г., принята к печати: 14.05.2014 г.

Увеличение дистанции между фундаментальной наукой и клинической медициной может привести к риску снижения эффективности медико-биологических исследований. Трансляционные исследования — относительно новая концепция, предполагающая использование фундаментальных разработок непосредственно на практике (от лабораторного стола к постели больного) с применением определенной комбинации этапов исследования. В результате обеспечивается комплексная информация о безопасности, действенности и эффективности медицинской технологии. При этом общепринятой точки зрения на цели и структуру трансляционных исследований пока не существует. В настоящем обзоре проанализированы различные методологические подходы к проблеме трансляционных исследований.

**Ключевые слова:** трансляционные исследования, лекарственные средства, медицинские технологии.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (3): 15–19)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно мнению ряда экспертов, на фоне внедрения новых медицинских технологий (МТ) наметился разрыв между информацией, накапливающейся в результате проведения фундаментальных исследований, и практической медициной. Следует напомнить, что при проведении доклинических и клинических исследований экспериментаторы получают так называемую действенность, которую и подают при регистрации МТ, а уже в условиях клинической практики врачи получают эффективность [1]. Ситуация, при которой данные о действенности МТ не переходят в данные об эффективности, описывается в зарубежной литературе как «трудности перевода» (lost in translation) [2–4]. Ряд авторов предлагает решить эту проблему радикально, введя десятилетний мораторий, к примеру, на предрегистрационные клинические исследования [5]. В течение это-

го срока ученые, вероятно, смогут оценить потенциал накопленных экспериментальных данных и провести соответствующие исследования эффективности, причем многократно, в различных популяциях, странах и регионах и т.д. Эксперты выделяют несколько основных причин «трудностей перевода» [6, 7]. К примеру, с одной стороны, дизайн предрегистрационных клинических исследований может не отвечать условиям, в которых реально работают врачи и организаторы; с другой — система здравоохранения не всегда достаточно гибко реагирует на научные открытия. Для преодоления этого «разрыва» предлагается несколько методологических подходов [1]. Одним из них является так называемый путь «от лабораторного стола к постели больного» (from bench-to bedside) и подразумевает формирование цепочки взаимосвязанных фундаментальных и клинических исследований, спланированных таким образом,

A.S. Kolbin<sup>1, 2</sup>, R.A. Gapeshin<sup>2</sup>, S.M. Malyshev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Russian Federation

## Modern Approaches to the Organization of Translation Research

The growing distance between fundamental science and clinical medicine may bring risk of decreasing efficacy of biomedical research. Translational research is a relatively new concept; it implies application of fundamental research results to practice (from bench to bedside) using a specific combination of research stages. As a result, it provides integrated information on safety, effectiveness and efficacy of a medical technology. However, there is no generally accepted view on aims and structure of translational research. This review presents analysis of different methodological approaches to translational research.

**Key words:** translational research, drugs, medical technologies.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (3): 15–19)

чтобы результаты каждого могли быть сопоставлены с данными предыдущего. Подобная преемственность требует новых решений в организации, инфраструктуре и компетентности исследователей. В целом такие многокомпонентные решения, позволяющие перенести результаты фундаментальных исследований в клиническую практику, называют трансляционными [8].

Как уже было сказано выше, одним из компонентов трансляционного исследования (ТИ) является перенос действенности к эффективности. Кроме того, необходимо обеспечить сопоставимость фундаментального исследования, дающего представление о механизме действия данной МТ и ее безопасности, с данными пре-регистрционных клинических исследований. Наконец, ТИ может закончиться анализом последствий внедрения МТ в систему здравоохранения и при необходимости постановкой новой исследовательской задачи.

Несмотря на то, что понятие о ТИ начало формироваться еще в конце 80-х годов, единый взгляд на проблему, каким образом они должны проводиться и в чем их конечная цель, пока еще не сложился [9]. Целью настоящего обзора является сравнительный анализ подходов разных авторов к методологии трансляции и ее отдельных этапов.

## МЕТОДОЛОГИЯ

Поиск статей, посвященных методологии трансляционных исследований, осуществляли в базах данных PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), Cochrane Reviews ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)), научной электронной библиотеке Elibrary.ru ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: translational research, translatability, трансляционная медицина. На первом этапе было отобрано 1294 публикации для слов «translational research», 39 — для «translatability», 219 — для «трансляционная медицина»; всего 1552 статьи. Затем проводили анализ отобранных публикаций на соответствие следующим критериям включения/исключения.

**Критерии включения:** в обзор были включены статьи, посвященные общим вопросам планирования трансляционных исследований и некоторым организационным решениям в этой области, в том числе оценке перспективности трансляции.

**Критерии исключения:** в обзор не включали статьи, посвященные конкретным трансляционным исследованиям в отдельных областях медицины.

Таким образом, для данного обзора было отобрано 33 статьи.

## Основные термины

- Медицинские технологии — технологии, направленные на профилактику заболеваний и реабилитацию пациента.
- Действенность (efficacy) — эффект от медицинской технологии, полученный в условиях проведения пре-регистрционных исследований [6, 7].
- Вакцины, лекарственные средства (ЛС), терапевтические белки, изделия медицинского назначения (приборы), терапевтические и хирургические процедуры, а также системы, служащие охране и укреплению здоровья [10].
- Трансляционные (операционные) исследования — технологии, позволяющие адаптировать результаты научных исследований, применимые в клинической практике [11].

- Эффективность (effectiveness) — действенность медицинской технологии, полученная в реальных условиях у конкретного пациента [6, 7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основной задачей ТИ является адаптация результатов научных исследований к условиям реальной клинической практики [12]. Проведение данных исследований предполагает использование единой общепринятой терминологии, облегчающей обмен информацией между исследователями разных стран и организаций [13].

**Концепция двух «Т».** Как упоминалось выше, структура ТИ по-прежнему остается предметом споров. В наиболее ранней модели Sung и соавт. трансляция представляет собой двухфазный процесс, состоящий из собственно исследовательской (фундаментальной и клинические исследования) и организационной части (внедрение в практику) [14, 15]. Иначе говоря, это движение «от лабораторного стола к постели больного» (фаза Т1) и далее к системе здравоохранения в целом (фаза Т2). Действительно, зачастую ученые определяют трансляцию именно как применение результатов исследований *in vitro* и *in vivo* к человеку, подчеркивая наиболее трудный для организации этап перехода от фундаментальных разработок к клиническим апробациям [15]. Для решения этой проблемы необходимы новые решения в области инфраструктуры, подготовка исследователей кадров и т. д. Например, в некоторых университетах мира открыты программы по подготовке врачей-исследователей, одинаково знакомых со спецификой фундаментальных и клинических исследований и способных связать их воедино; с 1964 г. в Соединенных Штатах Америки также существует специальная программа Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health, NIH), спонсирующая обучение таких специалистов [16]. NIH предоставляет гранты (Clinical and Translational Science Awards), направленные на организацию клинических и трансляционных исследований [12]. Безусловный интерес вызывает подготовка проектных менеджеров в области исследования лекарств, способных сопроводить потенциально новое средство от идеи до регистрации на фармацевтическом рынке.

**Концепция трех «Т».** В 2007 г. в ходе разработки так называемой Дорожной карты медицинских исследований Национальных институтов здоровья была предложена концепция трех «Т», соответствующая трем периодам трансляции [17]. Согласно Дорожной карте, период первый (Т1) соответствовал переходу от данных фундаментального исследования к клинической действенности; второй (Т2) — переходу от действенности к клинической эффективности; период третий (Т3) — переходу от эффективности к реализации на уровне организации здравоохранения. Концепция трех «Т» на сегодняшний день является наиболее популярной среди ученых, но разные авторы суть самих стадий понимают неодинаково. Например, Drolet и соавт. модифицировали ее в виде «континуума трансляции биомедицинского исследования». Три «Т» здесь объединяются в так называемую зону трансляции, причем Т1 предполагает оценку применимости полученных на доклиническом этапе данных к человеку, Т2 — оценку безопасности и действенности (собственно клинические исследования), Т3 — внедрение в практику [18]. Представляется важным, что в этой схеме исследование эффективности МТ вынесено за пределы зоны трансляции. Таким образом,

в этой модели эффективность можно рассматривать и как влияние условий реальной клинической практики на свойства ЛС, обнаруженные на этапе прохождения зоны трансляции.

**Концепция четырех «Т».** В то же время Khoury и соавт. включают в трансляцию и исследования, посвященные итогам введения нового вмешательства в практику, выделяя стадию T4 [19]. На этом этапе возможно применение оценки медицинских технологий с фармакоэкономическим анализом. С другой стороны, Westfall и соавт. видят конечный пункт трансляции в коррекции клинической практики, также представляя трансляцию в виде континуума, в котором возможны постоянные проверки полученных в ходе предшествующих этапов данных [16].

**Влияние трансляционных исследований на различные исходы.** Spoth и соавт. (2013) была предложена модель влияния трансляционных исследований на население [Translational Science to Population Impact (TSci Impact) Framework]: четыре фазы функционирования трансляционного исследования, соединенные между собой обратными связями, а также условия проведения данного испытания и необходимое техническое оснащение [20].

Первая фаза — преутверждение (pre-adoption) — включает подачу заявления исследователем либо организацией, проводящей испытание, сбор материала, распространение информации о вмешательстве.

Вторая фаза — утверждение (adoption) — заключается в организационной подготовке, анализе экономической выгоды, проспективном финансировании данного проекта; побуждении общества, организаций и должностных лиц к одобрению и принятию вмешательства.

Третья фаза — реализация — необходима при изучении средств и стратегий для интегрирования нового вмешательства в рамки существующих условий. В этой фазе исследуют не только эффективность данного вмешательства среди определенных групп населения, но и ряд определяющих его результативность на практике факторов, таких как поиск и привлечение целевых групп населения или организаций; влияние на качество реализации или определение интервала, в котором проведение данного вмешательства будет соответствовать его первоначальным задачам; внедрение в существующую систему здравоохранения; мониторинг в краткосрочной перспективе как эффект данного вмешательства.

Четвертая фаза — долгосрочное использование вмешательства на практике. На данном этапе исследуется, каким образом проводят и регламентируют вмешательство, его характеристики, затраты на проведение, программы поддержки. Все этапы зависят от множества условий на конкретных уровнях: национальном, государственном, местном и общественном, а также от обеспечения исследования исполнителями, финансирования и инфраструктуры [20].

Трансляционное исследование рекомендуют проводить на основе больших, многоцентровых клинических исследований с большой выборкой. Индивидуальные исследования могут транслироваться при условии, что полученные данные будут использоваться учеными и исследователями, которые осведомлены о первичных результатах испытания. Принятие результатов таких исследований клиницистами, пациентами, должностными лицами нежелательно, т.к. они редко дают достаточно адекватные и проработанные данные для использования их в клинической практике [21].

Что касается этапа фундаментальных доклинических исследований в контексте трансляции, результатом их должна являться информация о токсичности данного ЛС, фармакокинетических показателях и т.д. В любом случае возникает вопрос о правомерности экстраполяции представляемых данных на человеческий организм; кроме того, далеко не для всех заболеваний разработаны репрезентативные модели. Вместе с тем проведение доклинических исследований позволяет существенно сократить затраты на проведение первой и последующих фаз клинических исследований, отсеивая на столь раннем этапе принципиально неэффективные или опасные ЛС [22]. Именно по этой причине фундаментальные исследования являются важным этапом трансляции, позволяющим получить целостное представление о МТ и избежать ошибок в будущем.

**Прогнозирование успеха трансляции.** После завершения данного этапа исследователям полезно оценить перспективность дальнейшей трансляции. Так, в 2009 г. Wehling предложил шкалу, предназначенную для прогнозирования успеха трансляции (translatability) [15]. Оценка в ней ведется по нескольким критериям: данные испытаний на животных; сведения о генетике и патогенезе заболевания у человека; результаты прошлых клинических исследований; характеристика используемых биомаркеров; данные пилотных исследований. Каждый из критериев оценивается по пятибалльной шкале, а затем умножается на взвешенный коэффициент, соответствующий вкладу каждой позиции в успешность трансляции. Автор подчеркивает условность предложенной шкалы, призывая в то же время комплексно подходить к проблеме трансляции.

Таким образом, доклиническую стадию следует планировать так, чтобы получить как можно больше информации, не только касающейся самого ЛС, но и способной повлиять на дальнейший ход исследования. Результаты клинического и доклинического испытания должны быть сопоставимы (например, использование адекватных биомаркеров) и подчиняться единой логике. Для сопоставления результатов был создан консорциум по биомаркерам (Biomarkers Consortium). Его целью стал поиск и утверждение новых биомаркеров для ускорения конкурентного внедрения новых технологий, ЛС и подходов для профилактики, ранней диагностики, схем лечения заболевания [23].

Одной из первых фаз T1 трансляционных исследований была проведена в Великобритании в 1970-х годах и была посвящена разработке безопасной и удобной одежды и аксессуаров для рыболовов [24]. Трансляционные исследования могут проводиться различными организациями: фармацевтическими и биотехнологическими компаниями, университетами, научно-исследовательскими институтами. Но каждый из этих институтов акцентирует внимание на одном из периодов операционного исследования. Так, университеты и другие высшие учебные заведения ориентированы на фазу T1, что позволяет им проводить ранние клинические испытания при участии лабораторий и практикующих клиницистов.

Существует дисциплина «Трансляционная биоинформатика», которая занимается интеграцией информации, поступающей от ученых и клиницистов. Цель данной программы — систематизация данных из разных источников, подведение общих итогов по проведенным исследованиям, а также выработка гипотез на основании сделанных выводов. Например, по результатам исследо-

вания генома человека можно судить о предрасположенности данного пациента к определенному заболеванию, а также прогнозировать его ответ на стандартную терапию [25]. Национальными институтами здоровья США была создана информационная система биомедицинских трансляционных исследований (Biomedical Translational Research Information System, BTRIS). Она объединяет информацию, полученную не только в клинической практике, но и в результате опытов и клинических исследований, и позволяет, используя имеющиеся данные, планировать и проводить трансляционные, проспективные и ретроспективные исследования [26].

В задачу учреждений, ориентированных в основном на T2, входит анализ и демонстрация эффективности разработанных стратегий лечения, показавших себя действенными в T1, на популяционном уровне [27]. Такими учреждениями являются Национальные институты здоровья и аналогичные им, а также Центры клинических и трансляционных исследований (Clinical and Translational Science Centers, CTSC) при университетах и медицинских учреждениях, работающих по грантам от NIH. Например, Центр Фицджеральда в Филадельфии (работает по программе CTSC) в 2006 г. приступил к изучению нежелательных явлений при использовании тех селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX2), выпуск которых был прекращен из-за доказанного повышения риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта. Ученые занимаются поиском биомаркеров, которые позволят выявить пациентов, избежавших осложнений от терапии, чтобы усовершенствовать данный класс ЛС [28].

**Развитие трансляционных исследований.** В 2011 г. под эгидой NIH был создан Национальный центр по развитию трансляционных исследований (National Center for Advancing Translational Sciences, NCATS). Этот центр помогает фармацевтическим компаниям, различным НИИ и непрофильным организациям найти общее решение, позволяющее перспективным разработкам успешно завершить фазу T1, часто именуемую «Долиной смерти», так как многие потенциально применимые в практике вещества не выходят за ее пределы. Большинство компаний, генерируя множество молекул, находят применение лишь части из них. Остальные же так и остаются проектами, которые, однако, являются собственностью данного производителя. NCATS предлагает собирать нереализованные проекты, создав коллективную интеллектуальную собственность, которая позволит институтам и небольшим компаниям находить применение и совершенствовать уже сгенерированные химические соединения. Также Центр облегчает прохождение новым лекарственным веществом остальных фаз трансляционного исследования вплоть до выхода на рынок, в том числе благодаря взаимодействию с правительственными организациями. NCATS контролирует работу всех ведомств, входящих в его состав, аккумулирует и распределяет средства, полученные от правительства и различных организаций, а также формирует отчеты, обеспечивающие прохождение средств по всем ступеням исследования, прозрачным для широкого круга лиц [29].

В Великобритании была создана инициатива по сотрудничеству для управления в сфере прикладных исследований в здравоохранении (Collaborations for Leadership in Applied Health Research and Care, CLAHRC). Она включает в себя координирование деятельности и обмен информацией между различными организациями, прямо и косвенно участвующими в трансляционном

исследовании — НИИ, вузами, лабораториями, местными учреждениями здравоохранения (больницы, фонды), органами местной власти, благотворительными организациями и этическими комитетами. CLAHRC направлена не на ускорение работы отдельных структур, а на построение общей организационной модели, которая позволит облегчить взаимодействие разных департаментов и снизить временные и денежные затраты, необходимые для прохождения всех фаз трансляционного исследования [30].

### Ситуация в Российской Федерации

В России история трансляционной медицины началась в Санкт-Петербурге в начале XX века. В Институте экспериментальной медицины Иваном Петровичем Павловым и другими учеными проводились трансляционные исследования, которые были тесно связаны с клиникой. Физиолог И.П. Павлов принимал участие в деятельности клиники неврозов, где он консультировал пациентов. Результаты его исследований, проведенных на лабораторных собаках, внедрялись в лечебную практику. Так, в Санкт-Петербурге в то время больных лечили желудочным соком, полученным из собак [31].

В настоящее время Министерством здравоохранения РФ разработана «Стратегия развития медицинской науки до 2025 года», утвержденная Правительством РФ от 28.12.2012 г. В документе особое внимание уделяется развитию в России трансляционной медицины. В перспективе создание специальных центров трансляционных исследований, развитие научно-исследовательских институтов и лабораторий в вузах страны, а также разработка «дорожных карт» для планирования медицинских технологий. Участники реализации Стратегии будут формировать приоритеты и выполнять координацию реализации научно-технических проектов с целью применения их в клинической практике [32].

В 2012 г. при Московском физико-техническом институте была создана лаборатория трансляционных исследований и персонализированной медицины. Основным направлением ее работы является поиск новых онкомаркеров и генов-мишеней для терапии, а также развитие программ по диагностике опухолевых заболеваний. В 2010 г. началось строительство инновационного центра «Сколково». В рамках этого проекта принимают участие многие фармацевтические и биотехнологические компании, лаборатории, медицинские центры. Этими участниками будет осуществляться разработка и внедрение в клиническую практику новых технологий и методов терапии, созданных зачастую с нуля.

В рамках российско-американской двусторонней Президентской комиссии в 2009 г. была создана инициатива Фонда NIH по российско-американскому сотрудничеству в области биомедицинских исследований. Сотрудничество реализуется по двум направлениям: ежегодные конференции и форумы, нацеленные на взаимодействие ученых России и США, и учебные курсы, проводимые Клиническим центром NIH США для российских ученых. Так, в 2011 г. в Центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова были проведены курсы «Подготовка клиницистов и специалистов по трансляционной медицине» с участием специалистов из РФ и США. А в Вашингтоне в том же году прошла первая российско-американская конференция по наукам о мозге в рамках российско-американского научного форума. Ведется подготовка совместных проектов, таких как

«Доклиническая разработка и профилактика нейродегенеративных заболеваний», «Одновременное многонаправленное лечение опухолей» и другие [33].

### ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Трансляционные исследования позволили связать между собой научные исследования с применением их результатов в клинической практике. TI в последние годы сделали большой шаг вперед, включая развитие новых технологий, а также разработку путей оценки медицинских инноваций с точки зрения их применения в наиболее подходящей для них сфере [34]. Международное совершенствование трансляционной медицины стало возможным благодаря открытию новых центров, раз-

работке специальных государственных и международных программ по развитию этого направления, а также обучению медицинских кадров работе в клинике с учетом результатов проведенных исследований. Скорее всего, в будущем развитие TI будет направлено на ускорение прохождения новыми разработками всех фаз, а также повышение эффективности отбора перспективных препаратов и технологий. Поиск применения новейших технологий в различных областях науки и практики, не только медицинской, является еще одной важной задачей TI. Безусловно, если РФ планирует участвовать в общецивилизационных трендах, необходимо развертывание трансляционных исследований на базах российских научных центров.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под общ. ред. А.С. Колбина, С.К. Зырянова, Д.Ю. Белоусова. Москва: Издательство «ОКИ». 2013. 42 с.: ил.
2. Stafford R.S., Radley D.C. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 56–61.
3. Hingwala J., Diamond J., Tangri N. et al. Underutilization of peritoneal dialysis: the role of the nephrologist's referral pattern. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28 (3): 732–40.
4. Lenfant C. Clinical Research to Clinical Practice — Lost in Translation? *N Engl J Med.* 2003; 349: 868–874.
5. Kessler R., Glasgow R.E. A proposal to speed translation of healthcare research into practice: dramatic change is needed. *Am J Prev Med.* 2011; 40 (6): 637–644.
6. High Level Pharmaceutical Forum. Core principles on relative effectiveness. 2008.
7. Kleijnen S., George E., Goulden S. et al. Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals: Similarities and Differences in 29 Jurisdictions. *Value In Health.* 2012; 15: 954–960.
8. Ипатова О.М., Медведева Н.В., Арчакова А.И., Григорьев А.И. Трансляционная медицина — путь от фундаментальной биомедицинской науки в здравоохранение. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012; 6: 57–65.
9. Van der Laan A.L., Boenink M. Beyond Bench and Bedside: Disentangling the Concept of Translational Research. *Health Care Anal.* 2012. URL: <http://link.springer.com>
10. URL: <http://www.inahta.net>
11. Wagner P., Srivastava S. New paradigms in translational science research in cancer biomarkers. *Translational Research.* 2012; 4: 343–353.
12. Solans M., Guillaumon I., Permanyer-Miralda G. et al. The impact of Spanish research on mental health: An analysis of how knowledge transfers into clinical practice through guidelines. *Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality.* 2012; 3: 35–47.
13. Di Sabatino A., Moschetta A., Conte D. et al. The impact of translational research on gastroenterology. *Digestive and Liver Disease.* 2014; 46 (4): 293–294.
14. Sung N.S., Crowley W.F. Jr., Genel M. et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA.* 2003; 289: 1278–1287.
15. Wehling M. Assessing the translatability of drug projects: what needs to be scored to predict success? *Nat Rev Drug Discov.* 2009; 8: 541–546.
16. Westfall J.M., Mold J., Fagnan L. Practice-based research — «blue highways» on the NIH roadmap. *JAMA.* 2007; 297: 403–6.
17. Dougherty D., Conway P.H. The «3T's» road map to transform US health care: the «how» of high-quality care. *JAMA.* 2008; 299: 2319–2321.
18. Drolet B., Lorenzi N. Translational research: understanding the continuum from bench to bedside. *Translational Research.* 2011; 1: 1–5.
19. Khoury M.J., Gwinn M., Yoon P.W. et al. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genetics in Medicine.* 2007; 9 (10): 665–674.
20. Spoth R., Rohrbach L., Greenberg M. et al. Addressing Core Challenges for the Next Generation of Type 2 Translation Research and Systems: The Translation Science to Population Impact (TSci Impact) Framework Springer. *Prevention Science.* 2013. P. 1–33.
21. Grimshaw J., Eccles M., Lavis J. et al. Knowledge translation of research findings. *Bio Med Central Implementation Science.* 2012; 7: 1–17.
22. Trochim W., Kane C., Graham M.J. et al. Evaluating translational research: a process marker model. *Clin Transl Sci.* 2011; 4 (3): 153–162.
23. Wang P., Heinssen R., Oliveri M. et al. Bridging Bench and Practice: Translational Research for Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34: 204–212.
24. Lucas D., Kincl L., Bovbjerg V. et al. Application of a translational research model to assess the progress of occupational safety research in the international commercial fishing industry. *Safety Science.* 2014; 64: 71–81.
25. Sarkar I., Butte A., Lussier Y. et al. Translational Bioinformatics: linking Knowledge across biological and clinical realms. *J Am Med Inform Assoc.* 2011; 18: 354–357.
26. Cimino J., Ayres E., Remennik L. et al. The National Institutes of Health's Biomedical Translational Research Information System (BTRIS): Design, contents, functionality and experience to date. *Journal of Biomedical Informatics.* 2013. URL: <http://www.j-biomed-inform.com>
27. Fishburn C. Translational research: the changing landscape of drug discovery. *Drug Discovery Today.* 2012. P. 1–8.
28. Butlet D. Translational Research: crossing the value of death. *Nature.* 2008; 453: 840–842.
29. Millard W. NIH's New NCATS: Bridging the Gulf From Bench to Bedside. *Annals of Emergency Medicine.* 2011; 58 (20): 13–A17.
30. Evans S., Scarbrough H. Supporting knowledge translation through collaborative translational research initiatives: «Bridging» versus «blurring» boundary-spanning approaches in the UK CLAHRS initiative. *Social Science Medicine.* 2014; 106: 119–127.
31. Шляхто Е.В. Трансляционная медицина: от науки к практике. II Международный интернет-конгресс специалистов по внутренним болезням. 15.03.2013.
32. Стратегия развития медицинской науки до 2025 года. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г.
33. Российско-американский научный Форум по биомедицинским исследованиям. Отчет о 1-й ежегодной конференции. Москва. 16–18 ноября 2011.
34. Fontana J., Alexander E., Salvatore M. Translational research in infectious disease: current paradigms and challenges ahead. *Translational Research.* 2012; 159 (6): 430–453.