

DOI: 10.34755/IROK.2021.25.79.003

УДК: 159.9

Пашин Д.М.

доктор технических наук, профессор

Казанский (Приволжский) федеральный университет

E-mail: dmitry.m.pashin@gmail.com

Заппаров Б.А.

кандидат экономических наук, доцент

Казанский (Приволжский) федеральный университет

E-mail: bulat.zapparov@gmail.com

Абрамов Д.А.

старший преподаватель

Казанский (Приволжский) федеральный университет

E-mail: denis.al.abramov@gmail.com

Галеев С.И.

старший преподаватель

Казанский (Приволжский) федеральный университет

E-mail: salavat.galeev.i@gmail.com

Pashin D. M.

Doctor of Technical Sciences, Professor

Kazan (Volga Region) Federal University

E-mail: dmitry.m.pashin@gmail.com

Zapparov B. A.

Candidate of Economic Sciences, Associate Professor

Kazan (Volga Region) Federal University

E-mail: bulat.zapparov@gmail.com

Abramov D. A.

Senior lecturer

Kazan (Volga Region) Federal University

E-mail: denis.al.abramov@gmail.com

Galeev S. I.

senior lecturer

Kazan (Volga Region) Federal University

E-mail: salavat.galeev.i@gmail.com

**Особенности создания и развития мультиомиксного форсайта
здоровья человечества**
**Features of the creation and development of a multi-mix foresight of
human health**

Аннотация. В последнее время широкое применение получили “омиксные” технологии в прецизионной медицине, то есть технологии, основанные на достижениях геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики. Острая востребованность обществом новых медицинских технологий предопределили основной вектор развития мирового

здравоохранения – переход к трансляционной медицине – междисциплинарной области, призванной создать оптимальные механизмы трансфера знаний и технологий, для скорейшего внедрения достижений фундаментальных наук и новых технологий в клиническую практику, с целью обеспечения высокой эффективности оказания медицинской помощи. Два технологических прорыва – расшифровка генома человека и четвертая промышленная революция открыли новую эру развития здравоохранения – эпоху персонализированной партнерской медицины, которая строится не только на “омиксных” технологиях, но и невозможна без “цифровой” медицины. Параллельно произошел переход от микрочипов к так называемому высокопроизводительному полногеномному секвенированию, исследуется весь набор ДНК, содержащийся в отдельной клетке, клеточных популяциях или сообществах организмов и анализируется работа всех генов одновременно. Новые экспериментальные технологии порождают огромные объемы данных, анализировать которые можно только методами биоинформатики, в основе которой лежит синтез биологических и математических знаний.

Ключевые слова: омиксные технологии, цифровая медицина, проектное управление, высокотехнологичная медицина, большие объемы данных.

Abstract. Recently, “omix” technologies have been widely used in precision medicine, that is, technologies based on the achievements of genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics. The acute demand by society for new medical technologies predetermined the main vector of development of world health - the transition to translational medicine - an interdisciplinary field designed to create optimal mechanisms for the transfer of knowledge and technologies for the speedy implementation of the achievements of basic sciences and new technologies in clinical practice, in order to ensure high efficiency of medical help. Two technological breakthroughs - the decoding of the human genome and the fourth industrial revolution opened a new era of healthcare development - the era of personalized partner medicine, which is built not only on “omix” technologies, but is also impossible without “digital” medicine. In parallel, there was a transition from microarrays to the so-called high-throughput genome-wide sequencing, the entire set of DNA contained in a single cell, cell populations or communities of organisms is examined and the work of all genes is analyzed simultaneously. New experimental technologies generate huge amounts of data, which can only be analyzed using bioinformatics methods, which are based on the synthesis of biological and mathematical knowledge.

Keywords: “omix” technologies, digital medicine, project management, high technology medicine, big data.

В мировой системе здравоохранения происходят кардинальные изменения, которые составляют ряд устойчивых трендов.

Достигнуты значительные успехи в реализации программы по достижению целей устойчивого развития (далее - ЦУР), принятой Генеральной Ассамблеей ООН 25 сентября 2015 года (Рисунок 1). В области обеспечения здорового образа жизни и содействия благополучию (ЦУР 3) - увеличение

ожидаемой продолжительности жизни, сокращение числа распространенных причин смерти, связанных с детской и материнской смертностью и в результате дорожно-транспортных происшествий.

Следует отметить, что в Российской Федерации нет документов, посвященных исключительно реализации Целей устойчивого развития в том виде, в котором они были приняты Генеральной Ассамблеей ООН. Большая часть задач устойчивого развития на национальном уровне реализовывалась через госпрограммы социально-экономического развития Российской Федерации и их производные на разных уровнях. Ключевым документом среднесрочного стратегического планирования являются «Основные направления деятельности Правительства Российской Федерации на период до 2024 года», принятые в сентябре 2018 г.

Российскими и международными экспертами отмечается, что с начала 2000-х годов Российская Федерация достигла наибольших успехов в борьбе с голодом (ЦУР 2) и нищетой (ЦУР 1), также имеет относительные успехи в обеспечении качественного образования (ЦУР 4), использовании современных и чистых источников энергии (ЦУР 7), содействии занятости (ЦУР 8), формировании устойчивых городов и населенных пунктов (ЦУР 11) и в борьбе с изменением климата (ЦУР 13).

Однако, одной из наиболее сложных задач для России остается доступ к здравоохранению и благополучию (ЦУР 3). В частности, в Майском указе 2018 года были поставлены задачи по увеличению финансирования мероприятий по поддержке материнского и детского здоровья (не менее 3,4 трлн руб. до 2024 г.), повышению качества медицинского обслуживания и расширения доступа к нему, развитию сети фельдшерско-акушерских пунктов и врачебных амбулаторий по всей стране.

Одной из главных задач государства является сохранение и развитие человеческого капитала за счет увеличения продолжительности жизни и снижения смертности, особенно трудоспособного населения. По среднему варианту прогноза Организации Объединенных Наций (далее - ООН), в Российской Федерации численность населения трудоспособного возраста (от 16 до 59 лет для мужчин и 54 – для женщин), к 2030 г. уменьшится на 14,5 млн. человек. По прогнозам Росстата, (оптимистичный), к 2031 г. численность населения трудоспособного возраста сократится на 5–12 млн. человек. По данным демографов коэффициент демографической нагрузки на начало 2013 г. составлял 664 человека на 1000 лиц трудоспособного возраста. По прогнозу Росстата, к 2031 г. демографическая нагрузка увеличится в зависимости от варианта прогноза на 16–33% (до 770–883 на 1000 лиц трудоспособного возраста). Эта демографическая проблема становится одним из серьезных ограничений долгосрочного социально-экономического развития страны в целом и регионов в частности.

Анализ зарубежного опыта развития человеческого капитала показывает, что активизация таких направлений государственной политики, как улучшение систем образования и здравоохранения играет существенную, если не определяющую роль в этом процессе. Острая востребованность обществом

новых медицинских технологий predeterminedили основной вектор развития мирового здравоохранения – переход к трансляционной медицине – междисциплинарной области, призванной создать оптимальные механизмы трансфера знаний и технологий, для скорейшего внедрения достижений фундаментальных наук и новых технологий в клиническую практику, с целью обеспечения высокой эффективности оказания медицинской помощи. Два технологических прорыва – расшифровка генома человека и четвертая промышленная революция открыли новую эру развития здравоохранения – эпоху персонализированной партнерской медицины, которая строится не только на “омиксных” технологиях, но и невозможна без “цифровой” медицины. Эти тенденции отмечены в Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (утверждена Указом Президента России от 01.12.2016 года № 642), где цифровая экономика и персонализированная медицина являются приоритетами научно-технологического развития Российской Федерации на ближайшие 10-15 лет. Вместе с тем, миллионы практикующих врачей старшего поколения не видят и не понимают перемен. И национальное медицинское образование, и здравоохранение находятся в состоянии кризиса и застоя.

В Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации до 2025 года определен вектор движения к медицине 3П (персонализированной, прогностической и профилактической), но эта патерналистская модель здравоохранения, которая в эпоху цифровой экономики и цифровой медицины должна дополняться еще одной «П» (Партисипативная – мотивированное участие пациента) и изменяться в персонализированную партнерскую медицину.

В то же время, 4«П» представляют собой статичную модель, базирующуюся на устоявшихся взаимодействиях врач-пациент и уже доступных биомедицинских технологиях. Развитие персонализированной медицины будет возможно при добавлении ряда направлений деятельности. Разработка новых технологий лечения и новых диагностических систем (Preemptive – упреждение) для персонализированной медицины. Подготовка специалистов новой формации (Providing) способных работать в постгеномной цифровой среде персонализированной медицины. Должна меняться вся парадигма здравоохранения и точка ухода (Point of care) за каждым конкретным пациентом и территориально это не должны быть только лечебные учреждения.

К наиболее значимым глобальным трендам в медицине, которые способны вывести медицину и здравоохранение на качественно новый высокотехнологичный и клиентоориентированный уровень в ближайшие годы можно отнести такие как телемедицина, блокчейн-технологии, искусственный интеллект и большие данные, медицинский интернет вещей, технологии редактирования генома.

Вышеуказанные тренды имеют относительно долгую историю и их влияние учитывается стратегическими и программными документами различных стран. Вместе с тем, значительное влияние на расстановку сил оказывают непредсказуемые события, оказывающие катастрофическое влияние на все отрасли жизнедеятельности человека, которые в сфере гуманитарных наук

называют “черным лебедем”. Примером такого события может служить пандемия коронавируса. В ситуациях, подобных настоящей, “черный лебедь” усиливает уже существующие тренды и ускоряет все связанные процессы.

В последнее время модель взаимодействия врач-пациент претерпела существенные изменения, что связано с развитием лабораторной диагностики и инструментальных методов. Современный доктор больше узнает о состоянии пациента не из разговора с ним и осмотра всего тела, а из клинического анализа крови и мочи, заключения ЭКГ, УЗИ и КТ. Если до появления коронавируса еще можно было бы фокусироваться на недостатках дистанционного консультирования, то в нынешних условиях карантина с непредсказуемым сроком, очевидно, что пожилым пациентам, больным с хроническими заболеваниями нужны дистанционные консультации врача в сочетании с дистанционным мониторингом жизненно-важных функций. Развитию этого направления будет способствовать и «интернет вещей».

На примере данной инфекции стали понятны возможности массового использования цифровых технологий для решения как медицинских (моделирование и прогноз развития инфекции, использование биоинформатики для создания моделей возможных вакцин и противовирусных средств, хемоинформатики для дизайна новых лекарственных молекул), так и социальных задач (мониторинг и маршрутизация потенциально зараженных пациентов, оповещение населения и т.д.).

Наиболее эффективной мерой для извлечения максимальной выгоды от данного тренда является внедрение формата “неврачебных” диагностических центров (автоматизированных, роботизированных центров, ориентированных на IoT технологии). Экономический кризис убедительно докажет преимущества торговли по интернету перед стационарными торговыми площадями, а свободные помещения можно будет использовать под медицинскую диагностику. Накопление информации о причинах заболеваний, состоянии пациента в единой медицинской карте или истории болезни позволит сформировать огромный массив данных о течении заболевания у конкретного пациента соотнесенный во времени с его генетическими особенностями, возрастом, показателями жизненно-важных функций организма, схемами лечения и дозировкой препаратов. Очевидно, что ИИ можно и нужно активнее применять для персонального анализа диагностических данных, накопленных во время диспансеризации здоровых людей, а также для контроля терапии хронических состояний и построения прогноза заболевания в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями профессиональных ассоциаций и стандартами оказания медицинской помощи. Это позволит сэкономить время на диагностику и деньги на лечение, снизит вероятность ошибки и отчасти решит вопрос дефицита специалистов в амбулаторном звене.

Следуя данным трендам многие государства уже начали вносить необходимые корректировки в планы развития национальных систем здравоохранения, а также следует ожидать корректировки формулировок самого списка ЦУР ООН.

После завершения Международного проекта «Геном человека» оказалось, что здоровье и продолжительность жизни зависят не только от наследственной информации доставшейся каждому индивидууму от родителей. На регуляцию генов и индивидуальное развитие оказывает влияние совокупность экологических (не генетических) воздействий от зачатия до старости. Вся эта совокупность факторов обозначается как экспосом. Как известно, большинство медицинских процедур было разработано для «средних пациентов», однако в результате подхода «один размер подходит всем» лечение может быть успешным для одних пациентов, но не подходит для других. Учет вклада экспосомы необходим для прогнозирования фенотипа организма в рамках сохранения здоровья, а также персонализированного подбора лечения в случае возникшего заболевания.

Эта проблема решается благодаря инновационному подходу в лечении и профилактике заболеваний - прецизионной медицине, которая учитывает индивидуальные различия в генах людей, окружающей среде и образе жизни и призванной обеспечить каждого пациента помощью, которая будет лучше всего соответствовать именно его состоянию. Этот подход предполагает использование новых методов молекулярной диагностики для увеличения эффективности лечения пациентов и определения предрасположенности к тем или иным заболеваниям. В последнее время широкое применение получили «омиксные» технологии в прецизионной медицине, то есть технологии, основанные на достижениях геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики. Параллельно произошел переход от микрочипов к так называемому высокопроизводительному полногеномному секвенированию, исследуется весь набор ДНК, содержащийся в отдельной клетке, клеточных популяциях или сообществах организмов и анализируется работа всех генов одновременно. Новые экспериментальные технологии порождают огромные объемы данных, анализировать которые можно только методами биоинформатики, в основе которой лежит синтез биологических и математических знаний.

Цель прецизионной медицины - дать возможность быстро, эффективно и точно предсказать наиболее подходящий курс действий для пациента, что уже на раннем этапе поможет оказать необходимую медицинскую помощь с наилучшим результатом для каждого пациента, определив индивидуальный вид лечения, тип лекарств и дозировки.

Исходя из основных социально-экономических и технологических трендов можно с уверенностью предсказать, что прецизионная медицина станет одной из важных частей экосистемы здравоохранения, которая будет также включать клиники, лаборатории, исследовательские организации и ВУЗы, разработчиков клинично-информационных систем. Таким образом, это поможет создать основу для непрерывно обучающейся, обновляемой и развивающейся системы здравоохранения, которая даст в том числе и положительный экономический эффект для государства.

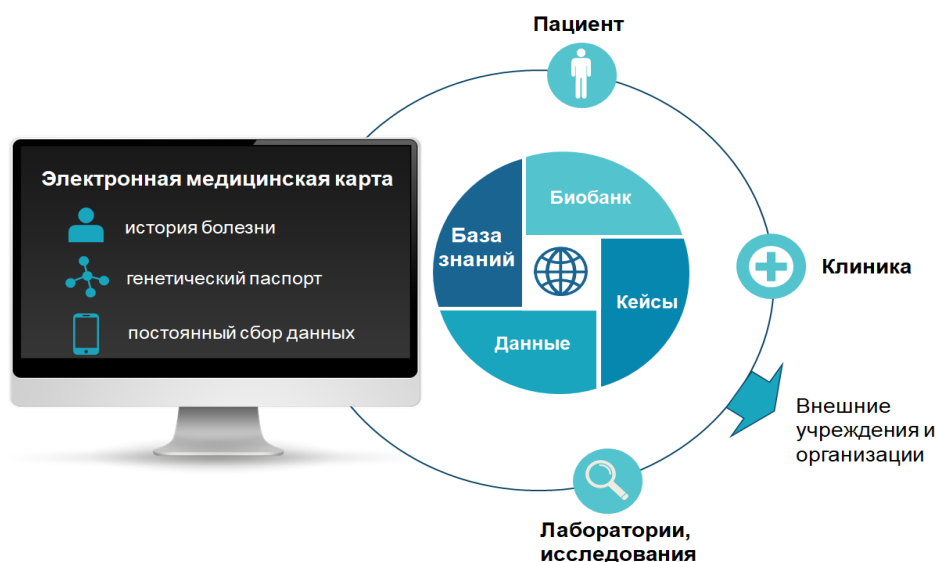


Рисунок 1. Экосистема здравоохранения

Роль пациентов в поддержке прецизионной медицины очень важна. Конкретное лекарственное средство может быть адаптировано к уникальной генетической структуре каждого пациента путем сбора как можно большего количества информации от отдельного пациента на основе мультиомиксного подхода.

Клинические лаборатории с их информационными системами в данной модели экосистемы помогают собирать, аккумулировать и интерпретировать данные, полученные от пациента. Вся информация хранится на электронных медицинских картах, которые помогают трансформировать собранную информацию в отчеты и оповещать о состоянии и текущем статусе пациента.

Предполагается, что постгеномная медицина позволит улучшить качество диагностики и прогнозирования протекания болезни. Врач будет формировать индивидуальный набор лекарств, опираясь не только на «генетический паспорт» пациента, а на мультиомиксную карту или профиль пациента.

Рассмотрим внимательно те необходимые базовые элементы, на основе которых и будет строиться прецизионная медицина в будущем.

Краеугольным камнем системы является новое направление - мультиомиксная медицина. Это одно из направлений прецизионной медицины. Если раньше классическая молекулярная биология или моно-омиксные технологии позволяли взглянуть на организм человека только в определенном технологическом или «омиксном» разрезе, то сейчас совмещение сразу нескольких технологий позволяет буквально оцифровать организм, создавая все более и более подробные модели на всех уровнях нашего молекулярного и клеточного понимания. Старая парадигма догеномной медицины строилась на анализе физиома, то есть физиологических показателей функционирования организма. Парадигма геномной медицины базируется на отрезке от точки геном до точки физиом. Однако внутри этого отрезка существуют другие точки или другие важные омиксы – транскриптом, протеом, метаболом и другие. Соответственно только оценка генома и физиома не позволяет понять всех тонких механизмов развития болезни и не обозначает критические точки воздействия для сохранения здоровья. Постгеномная медицина должна

строиться на мультиомиксном анализе. Крайне важным является не только анализ, так называемых «внутренних омиков» человека как биологического объекта. Как минимум два внешних омикса крайне важны для сохранения здоровья или развития болезни. Микробиом и метагеном – это омиксы микроорганизмов, которые существуют вокруг нас, на нас и внутри нас. Их влияние на здоровье человека не нуждается в доказательствах. Микробиом является частью глобального внешнего омикса – экспосома, то есть совокупности всех внешних факторов (экология, питание и другие) способных оказывать влияние на внутренние омиксы индивидуума.

Простой пример, это идентификация человека. Если раньше опирались лишь на словесный портрет, цвет глаз и другие простые улики, то сейчас можно с гораздо большей эффективностью идентифицировать человека по отпечатку пальцев, сетчатки глаза и даже ДНК. Так и в медицине, мы не просто измеряем температуру тела и определяем несколько биохимических показателей, а буквально раскладываем его на клетки и молекулы. Более того, все люди отличаются друг от друга. Некорректно всех нас оценивать по одной и той же шкале, которая по сути является «средней температурой по больнице». Для этого мульти-омиксные технологии позволят установить норму для каждого человека и использовать эту индивидуальную норму для сверхточной диагностики и лечения.

Комбинируя «омиксные» технологии, ученые и врачи могут анализировать все системы человека чтобы определить физиологическое состояние организма, найти соответствующие биомаркеры болезней для постановки точного диагноза и назначить наиболее эффективное лечение с применением как классических лекарственных препаратов и процедур, так и разработанных на основе «омиксных» данных – например, геновая и клеточная терапия или комбинации лекарственных препаратов, одновременно воздействующих на разные патогенетические звенья заболеваний.

В целом, разницу между классической молекулярной биологией и мультиомиксной медициной можно охарактеризовать одним выражением: «классическая молекулярная биология построена на гипотезах, а мультиомиксная медицина их выдвигает». Проиллюстрировать данную разницу можно на примере разных моделей генерации данных в Китае и США. В Западной Европе и США огромное влияние уделяется анализу предпочтений клиентов, на основании которого формируются бизнес-гипотезы, в случае успеха определяющие рыночные тренды. В Китае же, учитывая специфическую организацию рынка, ведется анализ совершаемых сделок и транзакций, благодаря чему бизнес-гипотезы более релевантны и процент успеха стартапов значительно выше. Аналогично мультиомиксная медицина опирается на уже полученные данные об организме пациента и научные гипотезы гораздо более надежны, прежде всего, благодаря огромным массивам высокопроизводительных данных.



Рисунок 2. Мультиомиксная медицина

Следует отметить еще один фундаментальный элемент - переход медицинских технологий по шкале уровня готовности технологии (TRL - technology readiness level) занимает значительное время в связи с наличием социальных и этических ограничений в данной области. Но современные информационные технологии, возможности обмена и агрегирования данных, а также активное вовлечение пациентов в работу позволяет значительно ускорить этот процесс трансфера технологий. Используемые подходы, методы и инструменты позволяют генерировать колоссальное количество, зачастую несвязанных, данных, что открывает точку входа для скорейшей интеграции цифровых технологий в медицину. Именно AI и IoT в области биотехнологий переживают бурный расцвет в последние 5 лет и динамика роста сохраняется.

Нельзя забывать, что значительно изменился портрет типового пациента.

Переход на прецизионную медицину требует активного и осознанного участия не только государства и медицинских учреждений, но и конечных бенефициаров данного процесса - пациентов. Будущее здравоохранения быстро движется к предоставлению данных в режиме реального времени. Известно, что потребители медицинских услуг начали более активно использовать технологии в своей повседневной жизни, возлагая большие надежды на систему здравоохранения для эффективного взаимодействия с ними в цифровом виде.



Рисунок 3. Потребности современного пациента

Современный пациент желает иметь индивидуальный подход со стороны системы здравоохранения, получать более эффективный способ лечения, подходящий именно для него, иметь более быстрый способ получения обратной связи от врача, хочет сам выбирать где и как будет оказана медицинская помощь. Также он значительно более пассионарен в области принятия решений относительно своего здоровья и склонен к большему участию в коммуникации со своим врачом, и к пользованию медицинскими сервисами.



Рисунок 4. Основные виды it-сервисов в области здравоохранения

В совокупности данные факторы открывают значительный простор по выстраиванию цифровых сервисов для всех участников системы здравоохранения (Рисунок 4), и позволят ускорить процедуру вывода технологий на рынок.

Завершает триаду базисных элементов блок фармацевтики. В настоящее время особенную важность приобретает возможность быстрой организации производства заданной мощности, в связи с чем бурно развивается область малотоннажной химии, и цифровых производств (в том числе систем цифровых двойников предприятий).

Как уже было упомянуто выше, мультиомиксный подход предоставляет для анализа колоссальные объемы данных, как о каждом отдельном человеке, так и группах людей. Данные методы, прежде всего анализ микробиома (внутреннего состояния человека) и экспосома (внешней среды и ее влияния на человека), в совокупности позволяют впервые получить полный список факторов, оказывающих влияние на нашу жизнедеятельность во всех ее проявлениях. В данном случае речь идет о факторах не только биологического, но и социально-экономического, психологического характера, влияние которых хоть и значительно на состояние здоровья каждого из нас, но до сих пор не было детально изучено в связи с отсутствием надежных инструментальных методов, появившихся относительно недавно. Изучение всех этих аспектов в сочетании с мощной вычислительной и инфраструктурной базой, как в области обработки и хранения информации, создает предпосылки для революционной смены подхода к здравоохранению в целом. От работы с отдельными проявлениями отдельных фрагментарных связей между факторами можно перейти к развернутым моделям сигнальных каскадов с уровнем детализации вплоть до отдельного человека. В иностранной литературе такой подход называется *system biology* (“системной биологией”).

На прикладном уровне подобная модель представляет собой динамическую информационную систему, содержащую информацию о тысячах факторов, влияющих на жизнедеятельность человека, а также степени их влияния в каждой конкретной ситуации. Теперь станет возможным предсказать уровень заболеваемости жителей, вплоть до конкретного гражданина, конкретного региона в заданный момент времени, с соответствующей уровнем детализации вероятностью.

На метауровне проект может стать важным элементом развития моделей рационального природопользования и устойчивого развития. Начиная с 1972 г., когда “Римским клубом” был опубликован доклад “Пределы роста”, так и не была сформирована наукометрическая модель управления бизнесом и государством, которая позволяла бы добиваться эффективных результатов при следовании модели “устойчивого развития”. Инструменты основанные на базе предлагаемой теории и увязывающие основные факторы жизнедеятельности человека в рамках единой системы, могут помочь решить проблему холистичности существующих теорий и перейти к решению возникающих проблем на локальном уровне.

Для эффективного управления и работы с данными в рамках как прецизионной медицины, так и государственного и корпоративного управления, учитывающего ее возможности и результаты необходимо создание модели управления данными, позволяющей быстро выделять из всего массива информации значимые для принятия конкретного решения показатели. В этих условиях особенно остро встает вопрос эффективной классификации, кластеризации и проработанности цифровых данных. По аналогии с оценкой соответствия уровней «готовности технологии» (TRL - Technology Readiness Level) при принятии инвестиционных решений о внедрении новой медицинской разработки является целесообразным оценивать зрелость цифровой экосистемы или составляющих ее элементов (DRL – Data Readiness Level), чтобы иметь возможность оценить ее потенциал и способность к предоставлению качественной информации для подключаемых сервисов.

Кроме того, считаем актуальным введение дополнительной терминологии (DLL – Data Logistics Level), связанной с доступом отдельных регионов или цифровых агентов к массивам данных в общей открытой иерархической информационной медицинской цифровой системе. Ограничение либо предоставление доступа к уникальной медицинской цифровой информации станет прямым эквивалентом конкурентного преимущества медицины для достижения целей здравоохранения и коммерции.

Литература

1. PMBoK6th edition (Project Management Book of Knowledge, 6th edition) // Project Management Institute. - 2017. – p.101
2. Steve Blank, Jerry Engel, Jim Hornthal LeanLaunchpad evidence-based entrepreneurship 10th edition // Stanford. - 2017. – p.56
3. Остервальдер А., Пинье И. Построение бизнес-моделей. Настольная книга стратега и новатора // Альпина Диджитал. - 2012. – с.17-19
4. Уильям Д. Теория ограничений Голдратта. Системный подход к непрерывному совершенствованию // Альпина Диджитал. - 2012. – с.24-28
5. Petri A. Kommunikation mit Automaten, Fachbereich Informatik. 2011. p.5
6. Рятов К. Секреты развития: Как, чередуя инновации и системные изменения, развивать лидерство и управление // Альпина Паблишер. - 2016. – с.2-3
7. Кай-фу Ли Сверхдержавы искусственного интеллекта: Китай, Кремниевая долина и новый мировой порядок // Манн, Иванов и Фербер. - 2019. – с.5
8. Хаммер М., Чампи Дж. Реинжиниринг корпорации: Манифест революции в бизнесе // Манн, Иванов и Фербер. - 2011. – с.10
9. Шёнталер Ф., Фоссен Г., Обервайс А., Карле Т. Бизнес-процессы. Языки моделирования, методы, инструменты // Альпина Паблишер. - 2019. – с.8

10. Safiullin L. N., Fatkhiev A. M., Grigorian K. A. The Triple Helix model of innovation //Mediterranean Journal of Social Sciences. – 2014. – T. 5. – №. 18. – С. 203.
11. Grigorian K.A, Ramazanov A.V. The formation of the system of priorities of the cluster policy of the region//Academy of Strategic Management Journal. - 2016. - Vol.15, Is.SpecialIssue1. - P.138-144
12. Malaev V.V, Nizamutdinov I.K. Social policy of the state in interrelation with the general economic policy instruments//Astra Salvensis. - 2017. - Vol.2017, Is.. - P.391-398.
13. Safiullin A.R, Shakirzyanov N.R, Ravzieva D.I. Infrastructure for regional development investment projects//Journal of Social Sciences Research. - 2018. - Vol.2018, Is.Special Issue 1. - P.281-284.
14. Zukhra R. Ziganshina, Sergey A. Karev, Timur S. Mishakin. Preparation of the Highly Qualified Personnel for Creation, Support and Implementation of the Innovative Projects/ INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC STUDY 71-74/ - 2017. - Vol 5, Issue 6. - p. 71-74.

References

1. PMBoK6th edition (Project Management Book of Knowledge, 6th edition) // Project Management Institute. - 2017. - p. 101
2. Steve Blank, Jerry Engel, Jim Horndal Lean Launchpad evidence-based entrepreneurship 10th edition // Stanford. - 2017. - p. 56
3. Osterwalder A., Pinier I. Construction of business models. Handbook of the strategist and innovator // Alpina Digital. - 2012. - p.17-19
4. William D. Goldratt's Theory of Constraints. A systematic approach to continuous improvement // Alpina Digital. - 2012. - p.24-28
5. Petri A., Kommunikation mit Automaten, Fachbereich Informatik. 2011. p.5.
6. Ryatov K. Secrets of development: How, through alternating innovations and systemic changes, to develop leadership and management // Alpina Publisher. - 2016. - p.2-3.
7. Kai-fu Lee Super Powers Artificial Intelligence: China, Silicon Valley and the New World Order // Mann, Ivanov and Ferber. - 2019.- p.5.
8. Hammer M., Champi J. Corporate Reengineering: Manifesto revolution in business // Mann, Ivanov and Ferber. - 2011. - p.10.
9. Schönthaler F., Vossen G., Oberweis A., Karle T. Business processes. Modeling languages, methods, tools // Alpina Publisher. - 2019.- p.8.
10. Safiullin L. N., Fatkhiev A. M., Grigorian K. A. The Triple Helix model of innovation // Mediterranean Journal of Social Sciences. - 2014. - T. 5. - No. 18. - p. 203.
11. Grigorian K.A, Ramazanov A.V., The formation of the system of priorities of the cluster policy of the region//Academy of Strategic Management Journal. - 2016. - Vol.15, Is.SpecialIssue1. - P.138-144

12. Malaev V.V, Nizamutdinov I.K., Social policy of the state in interrelation with the general economic policy instruments//Astra Salvensis. - 2017. - Vol.2017, Is.. - P.391-398.

13. Safiullin A.R, Shakirzyanov N.R, Ravzieva D.I., Infrastructure for regional development investment projects//Journal of Social Sciences Research. - 2018. - Vol.2018, Is.Special Issue 1. - P.281-284.

14. Zukhra R. Ziganshina, Sergey A. Karev, Timur S. Mishakin Preparation of the Highly Qualified Personnel for Creation, Support and Implementation of the Innovative Projects/ INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC STUDY 71-74/ - 2017. - Vol 5, Issue 6. - p. 71-74.