

Медико-технологическое
предприятие
НЬЮДИАМЕД

*Научно-практический
рецензируемый журнал*

Основан в 2008 г., Москва

Издательство НЬЮДИАМЕД

Директор издательства:
Буланова В.А.
Директор по маркетингу:
Рихард Г.С.

Адрес редакции:
115446, Москва,
Коломенский пр., 4,
МТП Ньюдиамед, а/я 2
Тел./факс 8-499-782-31-09

E-mail:
mtpndm@dol.ru
Ebm.ce.journal@gmail.com
Internet:
www.zdrav.net
zdravkniga.net

*Сригинал-макет изготовлен
издательством «Ньюдиамед»*

Зав. редакцией:
Буланова В.А.

Научный редактор:
Полунина А.В.

Корректор:
Чаянова С.М.

Компьютерная верстка:
ООО «Адвансед Солюшнз»

Установочный тираж 3000 экз.

Индекс журнала 19413
по каталогу агентства
РОСПЕЧАТЬ
«ЛАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»

*При перепечатке ссылка
на журнал обязательна*

© Издательство НЬЮДИАМЕД

Формат 60x90/8
Печ. листов 7,5. Заказ
Отпечатано в ООО «Возрождение»

Том 2
2` 2009

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Главный редактор В.В. Власов

Редакционная коллегия:

С.Ш. Сулейманов
М.В. Авксентьева
К.Д. Данишевский
А.В. Рудакова
П.А. Воробьев
А.К. Хаджидис
Е.И. Алексеева
О.М. Лесняк

Издательство НЬЮДИАМЕД, Москва, 2009

РОССИЙСКАЯ НАНОМЕДИЦИНА: КАК ВЫДАТЬ СИТРО ЗА ШАМΠΑНСКОЕ

В.А. Аксенов, Оренбург

В последние годы рекламная шумиха и информационный бум вокруг нанотехнологий (НТ) достигли небывалых масштабов. Словно средневековая алхимия, НТ, окутанные мифами, иллюзиями, спекуляциями и надеждами, притягивают к себе как большие деньги, так и шарлатанов, обещающих золотые горы и кисельные берега. В результате обилия желающих примазаться к НТ мы имеем несметное количество «революционных нанотехнических инноваций», которые принимают анекдотичные формы и в своей массе образуют феномен под названием «нанизм» [1].

Что же такое в действительности НТ и как может отразиться их развитие на отечественном здравоохранении?

Для природы в нанотехнологиях нет ничего нового, так как большая часть происходящих в ней процессов происходит именно в наномире, т. е. в мире объектов размером от 1 до 100 нм (1 нанометр равен одной миллионной части метра). Действительно, длина 10 атомов водорода равна 1 нм, ширина молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты — около 2,5 нм, а толщина клеточной мембраны 6—10 нм. При этом наночастицы подчиняются действующим в наномире законам квантовой физики, ведут себя совсем не так, как газы, жидкости или твердые вещества в макромире. Поэтому, научившись оперировать наночастицами, можно получать предметы макромра с совершенно новыми свойствами.

За многие годы научно-технического прогресса в мире накоплено огромное количество методов влияния на процессы, происходящие на наноуровне, к которым относятся и многие методы лекарственного воздействия на биохимические и физиологические процессы. Однако все эти методы позволяли воздействовать на молекулярные процессы лишь косвенно и опосредованно, в то время как возможность войти в этот мир и непосредственно манипулировать атомами и молекулами появилась лишь в конце XX века.

Впервые о потенциальных возможностях работы непосредственно на наноуровне было заявлено лауреатом Нобелевской премии по физике за 1965 г. Р. Фейнманом. В своей речи под названием «Внизу полным-полно места», произнесенной в Калифорнийском технологическом институте на ежегодной встрече Американского физического общества в 1959 г., он предсказал, что возможность манипулировать атомами и молекулами откроет новое направление в развитии технологии. По его словам: «...Законы физики ничего не говорят против возможности манипулировать вещами атом за атомом. В принципе это можно сделать, но этого не было

сделано на практике только потому, что мы слишком большие» [2].

Последующее развитие науки, в частности, создание в 1981 г. туннельного микроскопа, позволяющего не только видеть отдельные атомы, но и напрямую манипулировать ими [3], и открытие в 1985 г. фуллеренов (новой, третьей, помимо алмаза и графита, аллотропной формы углерода) [4], показало, что предсказание Р. Фейнмана вполне может оказаться реальностью. Обе эти работы получили Нобелевские премии.

Перспективы, появляющиеся с этими и другими открытиями, позволяют ведущим ученым из различных отраслей науки и техники рассматривать НТ как основу очередной научно-технической революции, следующей за двумя предыдущими — индустриальной (середина XVIII—конец XX века) и информационной (с середины XX столетия).

Предполагается, что эта революция, как и предыдущие, будет характеризоваться «креативной деструкцией», т. е. полным отмиранием многих существующих технологий с заменой их новыми (паровоз вместо конной повозки, электронная почта вместо телеграфа и пр.), что вызовет очередную волну экономического развития человечества.

Отсутствие определенности в этих прогнозах связано с тем, что НТ в настоящее время находится в начальной стадии развития, хотя отдельные практические результаты уже получены. Возможности работы на наноуровне во многом еще только предстоит изучить, не говоря об умении в полной мере пользоваться ими. Современный этап можно сравнить с историческим периодом через несколько лет после открытия электрических явлений, когда до появления первой электрической лампочки оставалось еще около 150 лет.

Первым государством, объявившем об огромном приоритетном значении НТ для развития страны в XXI веке, стали США, руководство которых убеждено, что эта область науки и техники окажет на экономику и на общество в целом не менее глубокое воздействие, чем информационные технологии. Общемировые затраты на проекты в области НТ в 2004 г. составили около 10 млрд. долларов в год, причем на долю США ежегодно приходится примерно 1/3 всех мировых инвестиций в этой сфере.

Примечательно, что именно в Национальной нанотехнологической инициативе США дано наиболее фундаментальное, ясное и четкое определение НТ: «Возникновение нанонауки и наноинженерии, т. е. возможности работать на молекулярном уровне, атом к атому, для создания больших структур с принципиально новой молекулярной организацией, ве-

дет к беспрецедентному пониманию и контролю над фундаментальными строительными блоками всех физических объектов. Наномасштаб — это не только следующий шаг в миниатюризации. По сравнению с физическими свойствами и поведением отдельных молекул или объемных материалов, материалы со структурными особенностями в области 1–100 нм имеют важные новые свойства, которые не могут быть объяснены традиционными моделями или теориями. Развитие этих новых областей, видимо, приведет к изменению по существу всего научно-технического многообразия — от вакцин и компьютеров до автомобильных шин».

Россия значительно отстает от мировых нанотехнологических лидеров. Достаточно сказать, что за 2006 г. в США получено больше 600 патентов, связанных с нанотехнологиями, в России — лишь 12. Международная экспертная группа «Lux Research Inc.», разделившая 14 ведущих в этой области стран на 4 группы, отнесла к доминирующей группе США, Японию, Южную Корею и ФРГ, которые имеют 90% всех патентных публикаций. Россия наряду с Китаем, Австралией, Канадой и Индией входят в низшую лигу, на долю которой приходится всего 1,2% патентных предложений.

Наша страна приступила к организации работ в области НТ с 5–6-летним отставанием от ведущих стран, причем попытки наверстать это отставание проявились рядом хаотичных и казенных телодвижений. В 2004 г. Федеральное агентство по науке и инновациям выпустило анонимную концепцию развития в Российской Федерации работ в области НТ до 2010 г., на смену которой в 2006 г. пришла Программа координации работ в области НТ и наноматериалов в Российской Федерации. Вскоре после этого появилась президентская инициатива «Стратегия развития наноиндустрии» (№ Пр-688 от 24 апреля 2007 г.). В том же 2007 г. была создана государственная «Российская корпорация НТ», а в 2008 г. издана Программа развития наноиндустрии в Российской Федерации до 2015 г. Планируется инвестировать 217,5 млрд. руб. Часть ее — программа Российской академии медицинских наук «НТ и наноматериалы в медицине» на период 2008–2015 гг., на которую выделяется 9 211 млн руб.

Большинство объявленных в этих документах задач в области НТ перекочевало в них из других программ различных отраслей науки и техники с добавлением приставки «нано-» к любому определяющему термину, что говорит о субъективном, конъюнктурном, формальном и бюрократическом подходе к формированию этих программ.

Это отчетливо проявляется в планах и анонсируемых результатах развития медицинских НТ.

Так, в Программе развития наноиндустрии в Российской Федерации до 2015 г. в качестве примеров отечественных разработок в области наноматериалов и НТ для медицины, имеющих ближайшую перспективу промышленного освоения, приводятся комплексные высококачественные вакцины, быстро адаптируемые к мутируемым вирусам; тест-

системы на основе биочипов для диагностики туберкулеза, вируса иммунодефицита человека, гепатитов В и С, сердечно-сосудистых и онкозаболеваний; нанокристаллическая керамика для костной хирургии; внутрикостные имплантаты с биоактивными нанокерамическими покрытиями, способствующими быстрому вживлению и закреплению костной ткани в поверхности имплантатов. Но существуют ли эти разработки, и в каком они состоянии? Эта тема заслуживает отдельного изучения и анализа, однако результат кажется вполне предсказуемым, если учесть, что единственным конкретным примером перспективного нанолечения в этом перечне является препарат фосфоглив.

Фосфоглив — это комбинированный препарат из фосфатидилхолина и натрия глицирризината, который позиционируется как отечественный аналог прелсолового эссенциале и даже не включен в АТХ (международная система классификации лекарственных средств).

Как и эссенциале, нашедшее применение в основном в странах СНГ в результате маркетинговой компании производителя, умело воспользовавшегося малограмотностью врачей, фосфоглив не имеет никакой доказательной базы, подтверждающей его пользу при каких-либо заболеваниях. Отечественные низкокачественные исследования эффективности этого препарата появились еще около 10 лет назад и не претендовали ни на какие наноинновации. Однако в 2007 г. инъекционная форма фосфоглива была объявлена «эмульсией фосфолипидных наночастиц с размером до 50 нм» [5], в результате чего это псевдо-лекарство попало в разряд перспективных отечественных разработок в области наноматериалов и НТ для медицины.

С таким же успехом можно объявить наноедой банальный (но более полезный) куриный бульон, переименовав его в «эмульсию липидных и протеиновых наночастиц».

Другим загадочным феноменом отечественной наномедицинской инициативы является плазмаферез. В государственных планах он присутствует в двух ипостасях. Во-первых, в рамках Федеральной целевой программой «Национальная технологическая база» на 2007–2011 гг., являющейся частью Программы развития наноиндустрии в Российской Федерации до 2015 г., осуществляется научно-исследовательская и опытно-конструкторская работа (НИОКР) «Разработка технологии производства трековых мембран для проведения процедур лечебного плазмафереза, обеспечивающего профилактику и защиту человека от опасных заболеваний и поражений, вызываемых факторами биотерроризма».

В то же время «Российская корпорация НТ» объявила о проекте, реализуемом в особой экономической зоне на территории г. Дубна и включающем в себя строительство научно-производственного комплекса по выпуску оборудования для каскадного плазмафереза также на основе трековых мембран, которые, оказывается, уже имеются, с планируемыми инвестициями в 1,29 млрд. рублей.

Что же за трековые мембраны в таком случае будет разрабатывать ЗАО «Холдинговая компания «Трепор Технолоджи», выигравшая конкурс на право заключения государственного контракта на выполнение вышеуказанной НИОКР с начальной ценой контракта 80 млн руб.? И где же здесь НТ?

Трековая мембрана — это полимерная пленка из лавсана или поликарбоната толщиной от 10 до 25 мкм, облученная пучком ускоренных ионов и подвергнутая последующей физико-химической обработке (ультрафиолетовое и химическое травление) для создания сквозных пор в местах попадания ионов.

Возможность создания пор в полимерных пленках путем обработки следов ионов (треков) была открыта П. Прайсом и Р. Уокером еще в 1962 г. [6]. В дальнейшем технология производства трековых мембран было развита Бином и другими [7, 8].

В России трековые мембраны были созданы на предприятиях Минатома России более 20 лет назад. Первоначально исследования проводились в Объединенном институте ядерных исследований (г. Дубна) под руководством академика Г.Н. Флерова, а в последующие годы их производство было организовано в Физико-энергетическом институте имени А.И. Лейпунского (г. Обнинск). В течение последних примерно 10 лет плазмафильтры на основе трековых мембран производит ЗАО «Холдинговая компания «Трепор Технолоджи» (г. Дубна), та самая, что собирается заново изобрести трековую мембрану для российской нанотехнологической инициативы.

Понятно, что производство трековых мембран не имеет никакого отношения к НТ ни исторически, ни технологически, ни по вышеприведенному определению НТ. Все, что связывает трековые мембраны с НТ — это возможность указывать размеры пор в нанометрах. Такая уловка с пристегиванием ярлыка «нано-» ради попадания в щедро финансируемый проект была бы простительна, если бы речь шла о добыче средств на научную разработку чего-то нового, прогрессивного, или хотя бы на усовершенствование старого для обеспечения какой-то полезной деятельности — в конце концов, так делают во всем мире.

Но делать все это ради плазмафереза либо означает полное непонимание зачинщиками таких «наноинициатив» места и значения этого метода в клинической практике, либо указывает на то, что ими разыгрывается абсолютно циничный блеф, основанный на уверенности в том, что принимающие решения о финансировании заранее готовы проглотить любую «липу».

Если исходить из оптимистических представлений о человеческой природе и предположить, что имеет место все-таки первый вариант, т. е. незнание и заблуждение, то представляется полезным еще раз обратиться к азбуке и доказательной базе плазмафереза.

Термин «плазмаферез» происходит от греческого *pheresis*, что «означает удалять часть из целого». Аферез — общий термин для выделения из крови плазмы (плазмаферез) или клеток (цитаферез). Аферез может быть донорским и терапевтическим. Плазма,



Рис. 1. Методы терапевтического плазмафереза. ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ИГ — иммуноглобулины, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы



Рис. 2. Методы терапевтического цитафереза.

получаемая при терапевтическом (лечебном) плазмаферезе, и клетки крови, получаемые при терапевтическом цитаферезе, могут либо удаляться (плазмообмен и циторедукция), либо обрабатываться разными методами (в зависимости от цели) и возвращаться больному (рис. 1, 2).

В настоящее время преобладающая разновидность терапевтического плазмафереза — плазмообмен (ПО), при котором из сосудистого русла непрерывно-поточным методом выводится 1—1,5 объема циркулирующей плазмы (т. е. 3—4 л у взрослого человека) с параллельным замещением ее растворами альбумина, электролитов или донорской плазмой.

ПО наиболее эффективен при заболеваниях или состояниях, когда удаляемый фактор находится в основном в сосудистом русле и не распространяется в других водных пространствах организма. К таким факторам относятся иммуноглобулины, холестерин и липопротеины, а также отравляющие вещества и лекарственные препараты, связывающиеся с белками плазмы. Основной механизм действия терапевтического плазмафереза — быстрое снижение содержания в плазме субстанции, вызывающей или поддерживающей патологический процесс.

Последняя редакция практических рекомендаций по применению гематифереза, основанных на принципах доказательной медицины, опубликована Американским Обществом Афереза в 2007 г. [9], и в настоящее время этот документ служит в междуна-

родной медицине основным ориентиром для использования методов гемафереза, в т. ч. ПО. Согласно этим рекомендациям, показания к применению ПО в качестве основного метода лечения — всего 8 очень редких заболеваний: синдром Гийена-Барре, хроническая демиелинизирующая полинейропатия, миастения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Гудпасчера, гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, криоглобулинемия и гипервискозный синдром. В качестве вспомогательного метода лечения ПО может применяться еще при полудюжине настолько же редких заболеваний. Среди них, как и среди болезней основной группы, нет никаких «опасных заболеваний и поражений, вызываемых факторами биотерроризма», ради защиты от которых с помощью плазмафереза затеяна упомянутая выше НИОКР из Программы развития наноиндустрии в Российской Федерации до 2015 г.

А что же представляет собой каскадный плазмаферез, оборудованием для которого «Роснано» собирается завалить все страну?

Недостаток ПО заключается в том, что устранение из кровотока мизерного количества патологической субстанции происходит за счет удаления 3–4 л плазмы, каждый литр которой содержит 60–80 г протеинов, 20–40 г альбуминов, факторы свертывания крови, аминокислоты и т. д., сопровождается осложнениями и требует большого количества полноценных замещающих растворов — цена метода становится слишком высока.

Поэтому еще около 30 лет назад были предложены способы более избирательного удаления из плазмы патологических субстанций. Все они делятся на селективные и полуселективные. Селективные предполагают удаление из плазмы конкретной патологической субстанции, например холестерина липопротеидов низкой плотности, антител или циркулирующих иммунных комплексов, что достигается применением специфических сорбентов.

Каскадный плазмаферез, который правильнее называть каскадной или двойной фильтрацией плазмы, относится к полуселективным методам. При его использовании на первом этапе плазма отделяется от цельной крови, после чего она фильтруется через мембраны с порами меньшего размера, пропускающими альбумины, но задерживающими молекулы с большой молекулярной массой (холестерин липопротеидов низкой плотности, фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда), а затем возвращается пациенту. Единственное его преимущество перед ПО — отсутствие необходимости в замещающих растворах, хотя это преимущество не всегда целесообразно. Например, при тромботической тромбоци-

топенической пурпуре требуется полное замещение свежесмороженной плазмой как источником факторов свертывания.

Каскадный плазмаферез — кандидат на включение в упомянутые выше практические рекомендации Американского общества афереза в качестве метода лечения возрастной макулярной дегенерации, при которой его эффективность была показана в нескольких исследованиях, в т. ч. в двух рандомизированных контролируемых испытаниях.

Можно не сомневаться, что ни «Роснано», ни тем более заказчики НИОКР не изучали реальную потребность нашего здравоохранения в терапевтическом плазмаферезе. Какой же она может быть? Данных о масштабах применения метода в России нет, но об объективной потребности в нем можно косвенно судить по статистике применения гемафереза в 17 странах с общим населением около 850 млн человек, представивших в Международный Регистр Афереза сведения [10]: в 2005 г. в них было проведено 3145 процедур ПО у 476 пациентов. Что касается каскадного плазмафереза, то он использовался только в нескольких странах азиатского региона, где за 2005 г. было выполнено 709 процедур у 143 пациентов.

Пересчет данных национальных регистров афереза отдельных стран с наиболее полными данными о применении ПО [10] на численность населения нашей страны показывает, что если использовать его по научно обоснованным показателям, то в России его применение может оказаться необходимым примерно 1000–1500 пациентам в год. Потребность же в каскадном плазмаферезе и того меньше.

Таким образом, сколько бы денег не вкладывали в развитие техники для плазмафереза и какими бы квадратно-гнездовыми методами не насаждали его в клиническую практику в качестве национальной панацеи, это не сможет оказать никакого влияния ни на состояние здравоохранения, ни на здоровье населения РФ, не говоря уже о приобщении к НТ.

В заключении, отвечая на вопрос, заданный в начале статьи, можно сказать, что НТ повлияют на отечественное здравоохранение, прийдя, как и все передовое, с Запада — а, может быть, теперь уже и с Востока. Рассчитывать же на развитие собственной наномедицины, судя по провозглашаемому плану, не приходится. И кроме субъективизма и волюнтаризма, на которых основано совершенно абсурдное отнесение к НТ фосфолипа и плазмафереза, существуют объективные препятствия для развития НТ. Среди них, например, серьезное отставание нашей страны в области биотехнологий и геной инженерии. Подойти к наномедицине, минуя развитие этих отраслей — это все равно, что сразу перейти из средневековья в эру информационных технологий.

Литература

1. Власов В.В. Нанизм. Московский доктор 2007; 23; 1. www.zdrav.net/doc/vestnik/2007/vestnik_64_2007_12.pdf.
2. Фейнман Р.Ф. Внизу полным-полно места: приглашение в новый мир физики. Рос хим ж 2002;5.
3. Binig G., Rohrer H. Scanning tunneling microscopy. *Helv Phys Acta* 1982;55:726–735.
4. Kroto H.W., Heath J.R., O'Brien S.C., Curl R.F., Smalley R.E. C-60 Buckminsterfullerene. *Nature* 1985;318:162–163.

5. Зыкова М.Г., Прозоровский В.Н., Ипатов О.М., Торховская Т.И., Глазатов В. Антиревматоидная активность метотрексата, включенного в фосфолипидные наночастицы (фосфоглив). Биомедицинская химия 2007;53(4):435—441.
6. Price P.B., Walker R.M. Observations of Charged-Particle Tracks in Solids. J Appl Phys 1962;33:3400.
7. Bean C.P. Characterization of Cellulose Acetate Membranes and Ultrathin Films for Reverse Osmosis. Office of Saline Water, Research and Development Progress. 1969. Report No. 465.
8. Quinn J.A., Anderson J.L. Model pores of molecular dimension. The preparation and characterization of track-etched membranes. Biophysical Journal 1972;12:990—1007.
9. Szczepiorkowski Z.M., Bandarenko N., Kim H.C. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—Evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis. Clin Apher 2007;22(3):106—175.
10. Stegmayr B., Ptak J., Wikström B. World apheresis registry report. Transfus Apher Sci 2007;36(1):13—16.

РИА «Новости» 16 июля 2009 г.

Счетная палата (СП) Российской Федерации по итогам проверки Федерального агентства по науке и инновациям (Роснаука) и подведомственных ему организаций объявила, что выявила нецелевое или неэффективное использование Роснаукой сотен миллионов рублей, выделенных из федерального бюджета на научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (НИОКР).

«Проверкой установлено, что в 2007—2008 годах Роснаукой было допущено неэффективное использование средств федерального бюджета в размере более 200 млн рублей, в том числе более 184 млн рублей, выделенных Агентству на финансирование мероприятий ФЦП «Развитие инфраструктуры наноиндустрии в Российской Федерации на 2008—2010 годы», — говорится в сообщении.

«...в рамках реализации ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007—2012 годы» Роснаукой в 2007—2008 годах были перечислены средства федерального бюджета в общей сумме более 169 млн рублей в оплату контрактов на выполнение НИОКР, в то время как работы, выполняемые по данным контрактам, относились к сфере информационных, консалтинговых услуг,

а также услуг по менеджменту, оказанных в рамках проведения выставок. В 2008 году выделенные Роснауке на субсидирование государственных организаций средства федерального бюджета в размере 6 млн рублей использованы агентством нецелевым образом — за счет средств федерального бюджета были предоставлены субсидии негосударственной организации. Кроме того, в нарушение бюджетного законодательства Роснаукой не осуществлялся контроль за целевым использованием субсидий», — указывают аудиторы.

«В результате проверки установлены недостатки в нормативно-правовом обеспечении выполнения агентством функций государственного заказчика федеральных целевых программ. В Роснауке отсутствуют методики определения начальной сметной стоимости и договорных цен по научно-исследовательским работам, выполняемым за счет средств федерального бюджета, а также порядок технико-экономических обоснований начальной цены для размещения заказов на выполнение НИОКР, что позволяет заказывающим управлениям агентства назначать цены контрактов, не соответствующие планируемым объемам работ и срокам их выполнения», — отмечается в сообщении СП.

* * *