

**ПУБЛИЧНЫЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ ДОКЛАД**  
**по научно-технологическому направлению**  
**«Биомедицина»**

# Содержание

<b>1. ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>4</b>
1.1. Ожидаемые изменения в облике медицины и здравоохранения за счет развития биомедицины и ее практических приложений	4
1.2. Причины внимания к биомедицинским исследованиям и технологиям в мире	10
1.3. Глобальные вызовы, влияющие на формирование приоритетов биомедицинских исследований и технологий для России	13
1.4. Обоснование приоритетности биомедицинских исследований и технологий для России исходя из состояния российского сектора здравоохранения	16
1.5. Возможности российской науки и образования в развитии биомедицинских исследований и технологий.	17
1.6. Система связей между наукой, медициной и здравоохранением, как важнейший фактор развития биомедицины в России	23
1.7. Основная задача развития перспективных биомедицинских исследований и технологий в России	26
1.8. Краткое описание целевой аудитории доклада	27
<b>2. ОЦЕНКА АКТУАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НАУЧНОГО И ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА И ТЕНДЕНЦИЙ РАЗВИТИЯ ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	<b>28</b>
2.1. Кардиология и ангиология.	28
2.2. Онкология	37
2.3. Эндокринология	49
2.4. Педиатрия	57
2.5. Неврология и нейронауки	64
2.6. Психиатрия и зависимости	77
2.7. Микробиология	86
2.8. Иммунология	95
2.9. Фармакология	103
2.10. Репродуктивное здоровье	113
2.11. Профилактическая среда	118
2.12. Регенеративная медицина	125
2.13. Инвазивные технологии	135
2.14. Инновационные фундаментальные технологии в медицине	143
2.15. Основные выводы	150
<b>3. КЛЮЧЕВЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ФОРМИРУЮЩИЕ НОВЫЙ ОБЛИК МЕДИЦИНЫ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ</b>	<b>152</b>
3.1. Персонализированная медицина	153
3.2. Профилактическая медицина	164

3.3.	РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА	177
3.4.	БИОИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	181
3.5.	ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ	197
<b>4.</b>	<b>РИСКИ РЕАЛИЗАЦИИ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ДЛГОСРОЧНОГО РАЗВИТИЯ БИОМЕДИЦИНЫ И ЕЕ ПРАКТИЧЕСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ ДЛЯ РОССИИ</b>	<b>199</b>
4.1.	ПЕРЕЧЕНЬ И ХАРАКТЕРИСТИКИ НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫХ ФАКТОРОВ И ПАРАМЕТРОВ СРЕДНЕСРОЧНОГО И ДЛГОСРОЧНОГО РАЗВИТИЯ БИОМЕДИЦИНЫ И ЕЕ ПРАКТИЧЕСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ ДЛЯ РОССИИ	199
4.2.	ВОЗМОЖНЫЕ АЛЬТЕРНАТИВЫ РАЗВИТИЯ БИОМЕДИЦИНЫ И ЕЕ ПРИЛОЖЕНИЙ В РОССИИ	204
4.3.	ВНЕШНИЕ РИСКИ	208
<b>5.</b>	<b>ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО РЕАЛИЗАЦИИ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ В ОБЛАСТИ ПОДДЕРЖКИ ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИОМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ</b>	<b>209</b>
5.1.	ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОГО ОПЫТА, ПРЕДСТАВЛЯЮЩЕГО ИНТЕРЕС ДЛЯ РОССИИ	209
5.2.	ОБЗОР ОРГАНИЗАЦИИ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РОССИИ	221
5.3.	ПРЕДЛОЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ИНСТРУМЕНТОВ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ БИОМЕДИЦИНЫ И ЕЕ ПРАКТИЧЕСКИХ ПРИЛОЖЕНИЙ	224
	<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>229</b>
	<b>ПРИЛОЖЕНИЯ А. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ</b>	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
	<b>ПРИЛОЖЕНИЯ А. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ</b>	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.

## **1. Введение**

### **1.1. Ожидаемые изменения в облике медицины и здравоохранения за счет развития биомедицины и ее практических приложений**

Начало XXI века, по заверениям экспертов, ознаменовалось очередной сменой технологического уклада, который характеризует наступившую эпоху как время бурного развития нано-, био-, когнитивных технологий [Каблов Е., 2010]. Началось столетие биомедицины в целом и биомедицинских технологий в частности. Ожидается бурное развитие генно-инженерных, клеточных, тканевых и иммунобиологических технологий в медицине. Уже сегодня получили импульс технологии адресной доставки лекарств, которые способны в скором времени «перевернуть» представления о способах лечения самых опасных заболеваний – аутоиммунных, онкологических, инфекционных и т.д. Внедряются реабилитационные киберсистемы и нейрокомпьютерные интерфейсы и т.д. Все это изменяет привычный облик медицины, расширяет рамки ее традиционных возможностей, делая ее персонифицированной, высокоспецифичной и эффективной [Скворцова В.И., 2011].

Накопленный к настоящему времени научно-методический потенциал в области геномики, клеточной и молекулярной биологии способствует дальнейшему активному развитию биомедицины.

Проведенный анализ информационных сообщений о готовящихся и ведущихся разработках в области биомедицины, опубликованных на официальных сайтах, показали, что исследования и разработки в мире ведутся или готовятся к проведению в основном по следующим направлениям, условно агрегированным по смысловому принципу в следующие теги:

-«интерфейс мозг-компьютер», «роботизированное лечение и уход», «компьютерная диагностика», «миниатюрные устройства адресной доставки лекарственных препаратов», «регенеративная медицина и замена органов», «замедление или прекращение старения», «генная терапия», «интерактивные системы самоконтроля и самодиагностики», «минимизация инвазивности процедур», «молекулярная и генетическая диагностика», «3D-печать тканей и органов», «персонализированные лекарства», «биоинженерные устройства», «виртуальная медицина и телемедицина», «восстановление нормальной ДНК», «клонирование человека», «способы мгновенного облегчения боли», «биосенсоры», «бионические имплантаты», «синтетические органы», «использование генов других животных для вживления в организм человека», «искусственная иммунная система», «экзоскелет», «молекулярная медицина».

Этот перечень дает реальную картину ключевых точек роста в области биомедицинских исследований и технологий в планетарном масштабе.

В свою очередь, биомедицина способна оказать решающее влияние на медицинскую и фармацевтическую промышленность, кардинально преобразовав их уже в ближайшее десятилетие в отрасли-локомотивы национальной экономики ведущих стран мира. Внедрение эффективных механизмов управления и стимулирования инноваций в области биомедицины реализует возможности для опережающего развития всей системы здравоохранения, медицины, как фундаментальной категории посредством обновления медицинских технологий [Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации до 2020 года].

В современной медицине происходит заметное изменение парадигмы в лечении больных. В новой парадигме объединены информационные технологии, наука и клиническая терапия для улучшения здоровья и удовлетворения потребностей пациентов. Конкретным воплощением этой парадигмы является *персонализированная* (или *целенаправленная*) медицина. Это определенная модель организации медицинской помощи людям, основанная на выборе диагностических, лечебных и профилактических средств, которые были бы оптимальными для пациента, с учетом его генетических, физиологических, биохимических и других особенностей [Дедов И.И., 2012].

Персонализированная медицина становится возможной благодаря объединению геномики, постгеномных технологий, терапевтического лекарственного мониторинга и молекулярной фармакологии. Это наиболее востребованная сегодня область здравоохранения, которая базируется на индивидуальном и координированном подходе в анализе возникновения и течения болезни, а также лечении конкретного пациента. Такой тип интегральной медицины включает также разработку персональных мелкосерийных лекарственных средств лечения на основе современной геномики. Конечной целью персонализированной медицины является поиск наиболее соответствующего клинического подхода для конкретного больного и разработка индивидуальной схемы лечения конкретного пациента в соответствии с индивидуальными особенностями его организма и особенностями протекания у него заболевания.

Как предполагается, такой подход поможет значительно преодолеть сложившуюся сейчас ситуацию, когда для 30-60% пациентов в средней выборке оказываются невосприимчивыми к лечению «по стандарту» или страдают от возникновения побочных эффектов лекарственной терапии.

Несомненно, персонализированная медицина сегодня весьма дорога вследствие немассовости и применения высокотехнологичных методов, однако по мере

распространения такой практики в медицине и на фоне удешевления ключевых технологий, ситуация может быть переломлена в сторону значительной экономии на медицинских расходах, поскольку при правильно поставленном диагнозе и тактике лечения общие затраты резко сокращаются. Более того, применение персонализированных методов существенно сократит смертность от ряда заболеваний, в том числе за счет индивидуального эффекта назначенных лекарственных препаратов [Дедов И.И., 2012].

Еще одним магистральным направлением мировой медицины будущего, как ожидается, должна стать *предсказательная* медицина. Предсказательная медицина развивается в профилактической направленности – возможности с высокой вероятностью предсказывать различные заболевания человека на основе структуры ДНК конкретного пациента, посредством ее изучения, картирования. Одним из ее методов является генодиагностика – комплекс методов направленных на определение отдельных особенностей структуры исследуемого генома (всего генетического материала организма – всех генов организма). Смысл генетического подхода в предсказательной медицине заключается в том, чтобы проведя анализ ДНК, раскрыть предрасположенность человека к тому или иному заболеванию в наиболее вероятном смысле. [Баранов В.С., 2009].

Медицинские перспективы предиктивного (предупредительного) генетического тестирования неоднократно подчеркивались директором международной программы «Геном человека» Френсисом Коллинзом – признанным мировым экспертом в области медицинской генетики. На основе исследования генетического материала пациента будет составляться генетический паспорт, включающий исчерпывающую информацию относительно генотипа человека. Как ожидается, практика составления генетического паспорта будет подвергаться распространению на всей территории Земли. Генетическая карта человека предоставит путь к определению вероятности развития различных заболеваний, вызываемых сочетанием неблагоприятных генетических факторов с действием повреждающих факторов внешней среды. По сути, к таковым относятся почти 95% всех болезней человека, получивших название мультифакториальных [Баранов В.С., 2009].

Генетический паспорт включает анализ кариотипа, результаты тестирования на наличие мутаций в генах, ответственных за развитие заболеваний с поздней манифестацией (хорея Гентингтона, семейный неполипозный рак толстого кишечника, другие онкологические заболевания), тестирования гетерозиготного (скрытого) носительства мутаций в генах, приводящих к рождению детей с тяжелыми наследственными болезнями (муковисцидоз, фенилкетонурия, спинальная мышечная атрофия, гемофилия, миодистрофия Дюшенна, адреногенитальный синдром), и, наконец,

результаты тестирования генов «предрасположенности», ассоциированных с тяжелыми мультифакториальными заболеваниями, такими как, бронхиальная астма, остеопороз, гипертония, инфаркт миокарда, тромбофилия, диабет, некоторые опухоли [Глотов А.С., 2012].

В качестве позитивного результата последних открытий можно ожидать решающий прогресс в борьбе с наиболее частыми тяжелыми наследственными и ненаследственными (мультифакториальными) заболеваниями: сердечно-сосудистыми, онкологическими, инфекционными, психическими и другими. Выявление геномных и постгеномных маркеров высокого риска развития сахарного диабета 1 и 2 типа является новейшим прорывным направлением предсказательной персонифицированной медицины, позволяющей оптимизировать первичную профилактику всех клинических форм сахарного диабета. Успехи молекулярной медицины максимально положительно влияют на продолжительность жизни человека, особенно на продолжительность периода активного долголетия.

Третьим важным составляющим медицины будущего, как ожидается, станет медицина, занятая не лечением, а профилактикой возникновения заболеваний – *профилактическая* медицина. В соответствии с международными тенденциями в ближайшем будущем существенное внимание должно быть уделено развитию профилактической медицины, разработке и внедрению новых эффективных методов и средств предупреждения заболеваний, охраны и укрепления здоровья детей, улучшения здоровья работающего населения и обеспечения социально активной жизни людям преклонного возраста. Дальнейшее развитие должны получить научные исследования в области общественного здоровья и здравоохранения, значение которых в современном мире в последние годы постоянно возрастает. Исследование действия основных факторов, влияющих на здоровье и определяющих развитие системы здравоохранения, позволит проводить разработку методов направленного влияния и управления этими факторами и подойти к созданию персонализированной медицины [Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации до 2020 года].

Прогнозируемое бурное развитие биомедицины приведет к расширению знаний о функционировании тела человека на молекулярном уровне, о молекулярной норме и патологии, о причинах развития различных заболеваний, путях их профилактики и преодоления и т.д. Все это, несомненно, приведет к стремительному развитию медицинских технологий и подходов в медицине. В ближайшие 50 лет будут достигнуты огромные результаты в прогнозной области медицины, которые сейчас считаются лишь футурологической выдумкой. Но, тем не менее, эти изобретения, являясь составной

частью глобального научно-технологического прогресса, будут способны переформатировать сами взгляды к оценке возникновения заболеваний, их течению, а также подходы к оказанию медицинской помощи.

При этом очевидно, что революционные изменения происходят сегодня в различных сферах медицины и смежных отраслях. Новые препараты, новые методы лечения, новые технологии или только готовятся или уже находятся на стадии практического внедрения в практику. Большинство устаревших методов лечения не обходятся без радикальных изменений. То, с чем можно было ознакомиться несколько лет назад только в фантастике, сегодня бурно обсуждается на медицинских конференциях, посвященных инновациям. Большой упор делается в последнее время на компьютерные технологии, которые внедряются в хирургию, используются для терапевтических и диагностических целей. В медицине будущего важную роль отводят не лечению заболеваний, а их профилактике и раннему прогнозированию. Большое развитие получает внедрение диагностических приборов. Прогнозирование заболевания дает возможность экономить на лечении больного. Благодаря интернету можно проводить консультации дистанционно, что экономит время не только пациента, но и врача.

Сама организация системы здравоохранения сегодня также не обходится без внедрения инноваций. Медицинские учреждения, ведущие прием в отдаленных районах уже в настоящее время имеют возможность проведения телемостов с коллегами из других городов, регионов и даже стран. Эта возможность консультирования с коллегами из крупных медицинских центров по электронным каналам связи, реализованная благодаря принципам *телемедицины*, снимает проблему профессиональной изолированности медицинских работников небольших населённых пунктов. Практические врачи в процессе регулярного консультирования получают дополнительный опыт и знания. Благодаря телемедицине они могут «посещать» видеолекции или наблюдать за ходом операции, проводимой самыми авторитетными специалистами, находясь в этот момент за сотни и тысячи километров [Лосенок С.А., 2013].

Телемедицина может быть реализована во множестве вариантов, например, телеобучение – проведение телемедицинских лекций, видеосеминаров, конференций, прямых включений из операционной, телеконсилиум – непосредственное общение между врачами-консультантами из разных учреждений здравоохранения и лечащим врачом, при необходимости - с участием больного, телемедицинский комплекс – компьютеризированные комплексы переносные, на базе реанимобиля и т.д., например, для работы на местах аварий, телемедицинские системы динамического наблюдения используются для наблюдения за пациентами, страдающими хроническими



заболеваниями. Эти же системы могут применяться на промышленных объектах для контроля состояния здоровья работников (например, операторов на атомных электростанциях). Многообещающим направлением развития дистанционного биомониторинга является интеграция датчиков в одежду, различные аксессуары, мобильные телефоны. Например, жилет с набором биодатчиков, регистрирующих ЭКГ, артериальное давление и ряд других параметров, или мобильный телефон с возможностью регистрации ЭКГ и отправки ее средствами GPRS в медицинский центр, а также с возможностью определения координат человека в случае угрозы жизни. Доступность средств связи и сервисов Интернет позволяет развивать такое направление, как «домашняя телемедицина». Телеморфология – перспективное направление телемедицины, врач-консультант получает возможность проведения патогистологического или патоцитологического исследований в полном объеме, просмотра всех имеющихся образцов материала [Леванов В.М., 2006; Лосенок С.А., 2013].

Кроме того, ведение медицинских карт постепенно переходит в сеть – проект «персональная электронная медицинская карта». «Облачный» софт используется для хранения больших объемов информации в интернете. Благодаря интернету врачи разных клиник получают доступ к данным пациента. Электронные медицинские карты дают возможность своевременно узнавать о здоровье больного, назначать эффективное лечение. Связывание оборудования медицинского учреждения в единую сеть позволит получать данные обследования на портативные устройства врачей. В Соединенных Штатах Америки некоторые клиники уже работают по такому принципу. У врачей имеются планшеты, на которые поступает информация о пациенте: какие лекарства прописаны, результаты анализов и т.д. [Зингерман Б. 2014].

Также часть первичной диагностики может в будущем быть делегирована персональным миниатюрным приборам мониторинга (на базе мобильных телефонов или на оригинальной платформе), с помощью которых пациент сможет оценивать показатели своего здоровья, находясь в стенах своего дома [Herman W.A., 2010].

Будущие практические приложения биомедицины будут обеспечены прогрессом в области нанотехнологий, биотехнологий, IT-технологий, знаниями, полученными от расшифровки генома человека, а также в других не менее важных областях науки и техники, а полученные инновации смогут реорганизовать существующую медицинскую среду, значительно упрощая работу врача и персонализируя оказываемую пациенту помощь. Все это скажется на качестве оказываемых медицинских услуг, увеличит процент выздоровлений и снизит уровень смертности от заболеваний, которые сегодня считаются неизлечимыми.

## **1.2. Причины внимания к биомедицинским исследованиям и технологиям в мире**

Биомедицина и ее приложения являются сегодня ключевым направлением государственной политики ввиду своей стратегической значимости в сфере гуманитарного благополучия и национальной независимости. Высокий уровень здоровья населения – неопределимый ресурс, который выгоден не только различным секторам экономики государств, но, также и обществу в целом. Здоровье способствует повышению производительности труда, формированию более продуктивных трудовых ресурсов, сокращению расходов на пособия по болезни и социальную помощь.

Сегодня биомедицина находится в фазе стремительного роста. Она все более выходит за рамки одной дисциплины, приобретая свойства «научного композита», становясь в полном смысле мультидисциплинарной. Происходит постоянно усиливающееся взаимопроникновение смежных, ранее развивавшихся отдельно, научных областей. Так анализ карты мировой науки (Рис1), разработанной компанией Science-Metrix 1 демонстрирует влияние<sup>2</sup> биомедицины на все научное развитие в целом. Кластер биомедицины на этом рисунке самый большой и связан с очень многими научными направлениями.

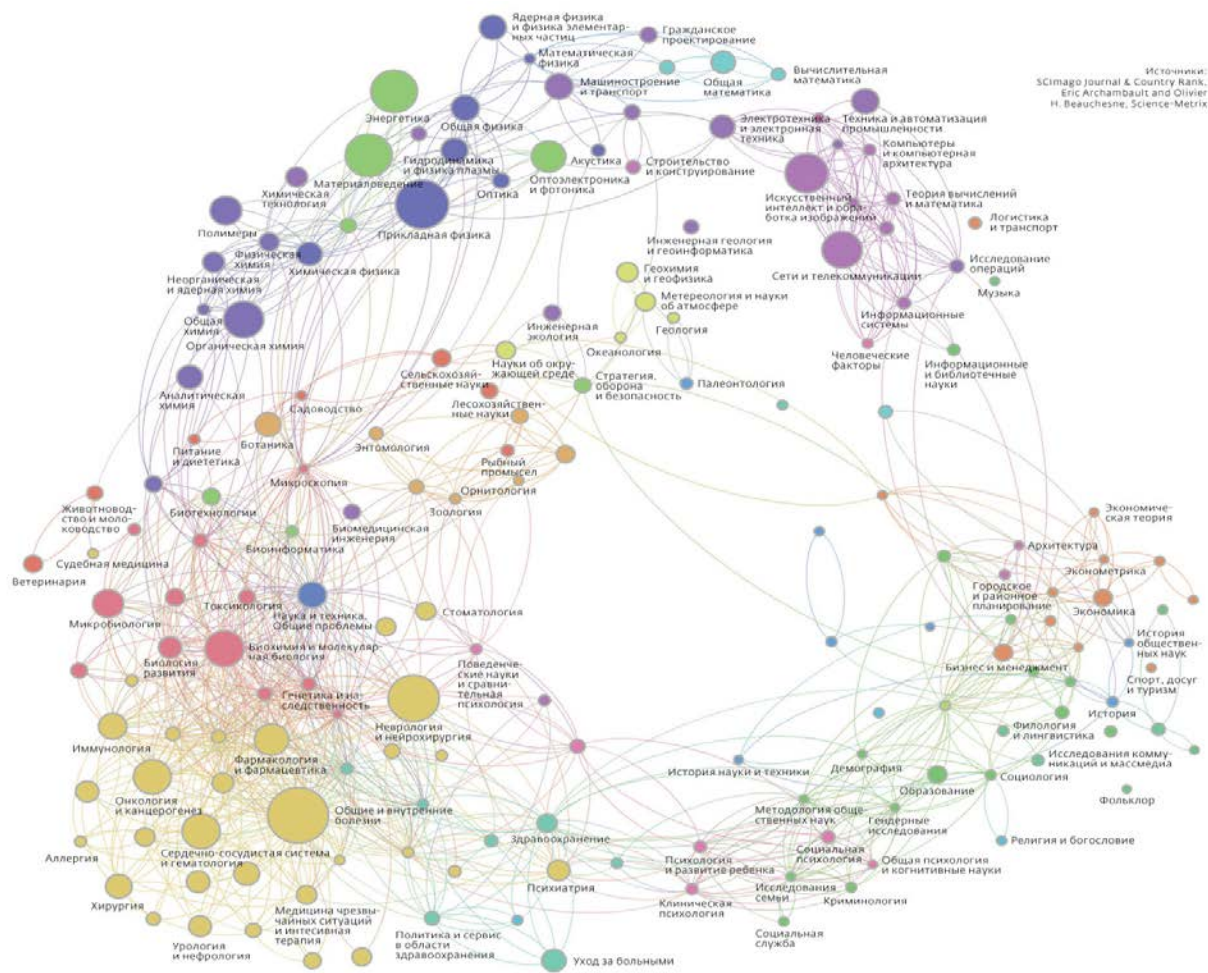
Еще одним драйвером роста интереса к биомедицине является наметившаяся в последние десятилетия в развитых странах тенденция, состоящая в фактическом стирании временной грани между фундаментальными и прикладными исследованиями [HermanW.A., 2010]. Путь от открытия до практики в этой области становится предельно коротким, что стало основой для появления еще одного нового направления в медицине – трансляционной медицины. Так, например, широкомасштабные проекты по расшифровке генома человека и генома симбиотической биоты уже вышли на рынок .

### **Рис 1. Глобальная карта научных исследований**

---

<sup>1</sup> <http://s110886693.onlinehome.us/eng/reports.htm>

<sup>2</sup> На картах науки каждая научная область представлена кругом с выходящими из него линиями к другим кругам, чем больше радиус круга, тем больше статей в этой области, а чем больше связей, тем важнее эта область для научного развития



Источники: SCImago Journal & Country Rank, Eric Archambault and Olivier H. Beauchesne, Science-Matrix

Источник: SCImago Journal & Country Rank, Eric Archambault and Olivier H. Beauchesne, Science-Matrix, 2012

Биомедицина непрерывно развивается. За последние 30 лет произошла смена научно-технологических парадигм от изобретения и массового применения антибиотиков и синтетических лекарственных средств до генной инженерии и геномики.

На сегодня разработаны и активно применяются на практике такие высокосовременные методы в медицине, как: секвенирование ДНК – технология, которая в скором времени сможет расшифровать генетический код пациента и исходя из этого подобрать персональное лечение, минимизирующее побочные явления и максимизирующие результат; микрочипирование – инструмент исследования экспрессии генов, который уже сейчас с успехом используется для исследования профиля экспрессии генов, идентификации патогенов в биоматериале, генотипирования и ресеквенирования; протеомика – прикладная наука, изучающая белки, поэтому основной точкой ее приложения сейчас считают синтез биомаркеров, которые могут быть использованы в фармацевтических и диагностических разработках, упрощая и ускоряя диагностику заболеваний и разработку новых лекарственных средств; нанотехнологии, позволяющие определять низкие концентрации биологических веществ более дешевым, быстрым и

специфичным способом, а также максимально приближающие современную медицинскую науку к разработке новых подходов к лечению рака и нейродегенеративных заболеваний; клеточная и тканевая инженерия – отрасль биологической науки, которая уже в ближайшие 5 – 10 лет может представить клинически приемлемые подходы к восстановлению жизненно важных тканей и органов: сердечной мышцы, печени, инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы, нервных клеток и др. Кроме того, весьма популярной во всем мире стала новая область биомедицины – нанотехнологии, которая пронизывает буквально все отрасли медицинской промышленности, включая биоматериалы, устройства, электронику, контрастирующие агенты для магнитно-ядерной томографии.

В приложении к биомедицине нанотехнологии позволяют определять низкие концентрации биологических веществ более дешевым, быстрым и специфичным способом. Надежды в разработке новых подходов к лечению рака и нейродегенеративных заболеваний напрямую связаны с нанотехнологиями. Нанотехнологии могут стать ключом к революционным стандартам медицинской помощи, основанным на направленной доставке лекарственных средств и методах коррекции мутаций в отдельных геномах с использованием нанороботов. Также в последнее время фармакогеномика и персонализированная медицина наиболее часто ассоциируются с самыми передовыми тенденциями в развитии биомедицины последних лет [Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации до 2020 года].

В настоящее время в мире наметилась также тенденция к развитию и широкому внедрению новых информативных неинвазивных диагностических технологий, позволяющих осуществлять с помощью современных методик раннюю прижизненную морфофункциональную диагностику органов и тканей при различных патологических состояниях, а также передовых способов лечения заболеваний, ранее считавшихся неизлечимыми.

Еще одним важным доводом в пользу приоритетности исследований в области биомедицины, помимо ее чисто гуманитарного значения, является невероятно быстро растущий мировой рынок высокотехнологической медицинской помощи с огромным спросом на инновационную продукцию (знания, технологии, продукты и т.д.). Так, например, объем мирового рынка биомаркеров в 2010 г. составил 13,5 млрд. долл. США, а к 2015 г. спрогнозирован рост до 33,3 млрд. долл. США. С учетом небольшого порога входа на рынок и довольно слабой конкуренции «государство-первопроходчик» смогло бы обеспечить себе мировое лидерство в области высокотехнологичной медицины

[Исследования и разработки для удовлетворения медико-санитарных потребностей в развивающихся странах: укрепление глобального финансирования и координации, 2012].

Медицина XXI века, с одной стороны, обладает беспрецедентно передовым набором способов диагностики и лечения заболеваний. Революционные изменения происходят сегодня в различных сферах медицины, не смотря на свою традиционную консервативность. Новые препараты, новые методы лечения, новые технологии внедряются в медицину. Большинство устаревших методов лечения не обходятся без радикальных изменений. С другой стороны, почти во всех медицинских направлениях остается масса нерешенных проблем, полное преодоление которых на данном этапе считается невозможным с учетом достигнутого научно-технологического прогресса.

Например, согласно актуальному статистическому сообщению Всемирной организации здравоохранения, в странах, принимавших участие в мониторинге, на продолжительность жизни и трудоспособности граждан до сих пор оказывают наибольшее влияние заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, болезни сосудов головного мозга и т.д.), болезни, связанные с возникновением новообразований, болезни неинфекционной природы (органов пищеварения, дыхания) и инфекционные болезни [Мировая статистика здравоохранения, 2012].

Кроме того, такие инфекционные нозологии, как синдром приобретенного иммунодефицита, геморрагическая лихорадка Эбола, полиомиелит и т.д. сегодня относятся к неизлечимым заболеваниям и ведут к потере трудоспособности, при этом являясь причинами огромного количества смертей в странах вне зависимости от развитости экономики и уровня доходов их граждан.

Такая ситуация является неприемлемой в XXI веке и является мощным драйвером развития биомедицины, поскольку последняя, обеспечивает получение новых знаний о строении и функционировании организма человека, а также представляет собой основу для научно-технологического развития огромной медицинской и фармакологической отраслей, обеспечивающих национальное благополучие и независимость от других стран. Все это и обуславливает интерес ведущих стран к развитию биомедицины.

### **1.3. Глобальные вызовы, влияющие на формирование приоритетов биомедицинских исследований и технологий для России**

В сегодняшнем мире, в условиях глобализации, возникли вопросы и проблемы, которые ни одна страна и народ не могут решить автономно, изолированно и безотносительно друг друга. Проблемы СПИДа, геморрагической лихорадки

сахарного диабета, инсульта, онкологии, инфекционных заболеваний требуют глобального подхода к их лечению вследствие их пандемичности<sup>3</sup>.

В этих условиях учет опыта разных стран в развитии национальной медицины и здравоохранения, научные достижения, партнерство в формировании и достижении общих целей всемирного здравоохранения является необходимым условием эффективности развития.

Подходы к оценке наиболее опасных заболеваний, угрожающих благополучию населения мира, разнятся в зависимости от организации-эксперта и стоящих перед ней целями и задачами. Например, в ходе современного международного форума «TEDMED-2013», объединяющего мультидисциплинарное сообщество для преодоления проблем, находящихся в фокусе медицины и здравоохранения и определения приоритетов медицины будущего [TEDMED, 2013] в качестве наиболее важных вызовов современной медицине назвали среди прочих:

- резкий рост детского и взрослого ожирения;
- непрозрачность финансирования здравоохранения и необходимость оптимизации расходов на медицину;
- увеличение количества больных, страдающих от хронических заболеваний;
- повышение значения бедности для доступности специализированной медицинской помощи;
- малоактивный образ жизни;
- возрастающая актуальность персонализированной медицины;
- повышение влияния стресса на качество жизни современных городских жителей;
- рост заболеваемости деменцией;
- депривация сна;
- неприемлемо большое количество медицинских ошибок и т.д.

Представленный перечень вызовов медицине и здравоохранения особо актуален для стран с развитой экономикой и затрагивает фундаментальные проблемы, вызванные снижением физической активности, развитием психологического напряжения, увеличением продолжительности жизни населения и некоторыми управленческими/организационными недостатками существующих национальных систем здравоохранения. Все это хоть и мало схоже с проблемами в развивающихся странах, но,

---

<sup>3</sup> С. И. Маджаева, Глобализация медицинской терминологии, Вестник Челябинского государственного университета. 2013. № 1 (292)

тем не менее, также требует глубокого фундаментального междисциплинарного подхода для их решения.

Другая авторитетная организация – Национальный институт здравоохранения США совместно с фондом BMGF определили несколько иной перечень «Великих задачи глобальной программы здравоохранения» [GCGH, 2014], наиболее актуальный для развивающихся стран и стран «третьего мира». В соответствии с положениями программы при участии ведущих мировых ученых в области здравоохранения определены следующие критические цели здравоохранения:

- разработка и улучшение детских поливалентных вакцин, нетребовательных к обеспечению жестких условий хранения и вводимых без нарушения целостности кожных покровов;
- исследование и выделение безвредных антигенов для формирования напряженного иммунитета к инфекции, изучение иммунологической реакции на вакцины, разработка надежных модельных систем для испытания аттенуированных вакцин;
- разработка генетических и/или химических методов борьбы с популяциями насекомых-переносчиков опасных инфекций;
- создание гибридов растений с оптимальным составом и биологической доступностью питательных веществ для человека;
- разработка лекарств и фармацевтических систем доставки, сводящих к минимуму возникновение резистентных штаммов микроорганизмов;
- разработка иммунологических и других методов лечения скрытых и хронических инфекций;
- разработка технологий и тест-систем, позволяющих производить оценку здоровья пациентов point-of-care.

Россия, являясь самой большой в мире страной, занимающей огромные пространства, при существующем уровне развития сочетает в своей «медицине и здравоохранении» проблемы (или прогнозируется их обострение), как из первой прогнозной группы вызовов, так и из второй.

Ввиду того, что заболеваемость, инвалидизация, смертность и реальные возможности здравоохранения бывают разные в зависимости от страны, каждое государство должно определить свои первоочередные проблемы здравоохранения и следовать в развитии своей науки в направлении скорейшего ответа на эти вызовы [Научные исследования в целях достижения всеобщего охвата населения медицинскими услугами, 2013].

Представленные вызовы выступают как ориентиры при формировании задач развития российской медицины и соответствующих отраслей промышленности, поскольку напрямую затрагивают проблемы отечественного здравоохранения.

Драйверами развития российского здравоохранения выступают не только опыт отдельных зарубежных национальных и общественных организаций, но и некоторые международные декларации, в частности **Цели развития тысячелетия ООН**. Практическое взаимодействие с ООН и **ЮНИСЕФ** в области охраны здоровья требует досконального анализа и документирования ситуации, разработки эффективных правовых, институциональных норм и механизмов их реализации, распространения действенных и низкочатратных медицинских технологий. Не менее значимым инструментом модернизации являются программы по взаимодействию и рамочные конвенции, инициированные **Всемирной организацией здравоохранения**, а также глобальные соглашения по оздоровлению населения стран мира (борьба с инфекционными, сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественными опухолями).

#### **1.4. Обоснование приоритетности биомедицинских исследований и технологий для России исходя из состояния российского сектора здравоохранения**

Несмотря на достижения в медицине и в сфере российского здравоохранения, полученные за последние годы, необходимо отметить остающиеся существенные проблемы со здоровьем российских граждан. Высокий процент граждан, имеющих хронические заболевания согласно данным диспансеризации говорит о необходимости принятия срочных мер по интенсивной профилактике и поиску новых методологических стратегий в лечении неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни. Росстат приводит неудовлетворительные показатели здоровья среди детского населения нашей страны в течении 15 лет около 40% родились больными или заболели в период 1 года жизни.

К причинам, формирующим недостаточную динамику в состоянии здоровья населения, относятся многие факторы, в том числе: значительно отставание РФ от экономически развитых стран в части развития инновационной инфраструктуры в здравоохранении; фрагментарность развития фундаментальной и трансляционной медицины; зависимость страны от импорта инновационных средств диагностики, лекарственных препаратов; низким темпам продвижения научных проектов (Государственная программа «Развитие здравоохранения») приводят к существенному ограничению доступности широко используемых в мире современных технологий диагностики и лечения социально значимых болезней.



Будущее российского здравоохранения в решающей степени зависит от характера и темпов изменений в медицинских технологиях. Роль биомедицинских технологий очевидна, так как результаты развития этого направления позволят достигнуть персонализированной терапии, соответственно увеличения эффективности и снижения риска нежелательных последствий лечения; сокращения периода реабилитации и т.д. Эти причины обуславливают в нашей стране приоритетность развития биомедицины и ее приложений на ближайшие годы.

Так, постановлением Правительства Российской Федерации № 294 от 15 апреля 2014 года утверждена новая редакция государственной программы «Развитие здравоохранения», в которой сформулированы основные приоритеты развития отрасли, направленные на решение основополагающих задач, включая совершенствование инфраструктуры здравоохранения, формирование единой профилактической среды, повышение качества оказываемой медицинской помощи, повышение уровня подготовки медицинских кадров и заработной платы в отрасли. Бюджет программы составит 26 620,8 млрд руб., в том числе 2451,2 млрд руб. из федерального бюджета, 11 079,4 млрд руб. – из региональных бюджетов и 13 090,2 млрд руб. – из средств ФОМС России. В рамках реализации подпрограммы «Развитие и внедрение инновационных методов диагностики и лечения» этой программы предусматривается развитие и разработка на основе новых эффективных биомедицинских исследований и технологий, генерирующих массив современной научной информации и необходимых знаний, и внедрение их в медицинскую практику.

#### **1.5. Возможности российской науки и образования в развитии биомедицинских исследований и технологий.**

В утвержденной Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025г развитие биомедицинских исследований как технологической базы развития современной медицинской науки и здравоохранения объявлено государственным приоритетом.

Однако, по мнению экспертов, сегодня российская биомедицина отстала от мировых лидеров в этом направлении на 15 - 20 лет. Согласно общепринятой оценке эффективности научной деятельности, отмечается весьма слабая позиция России в мировой науке по этому направлению (Таблица 1).

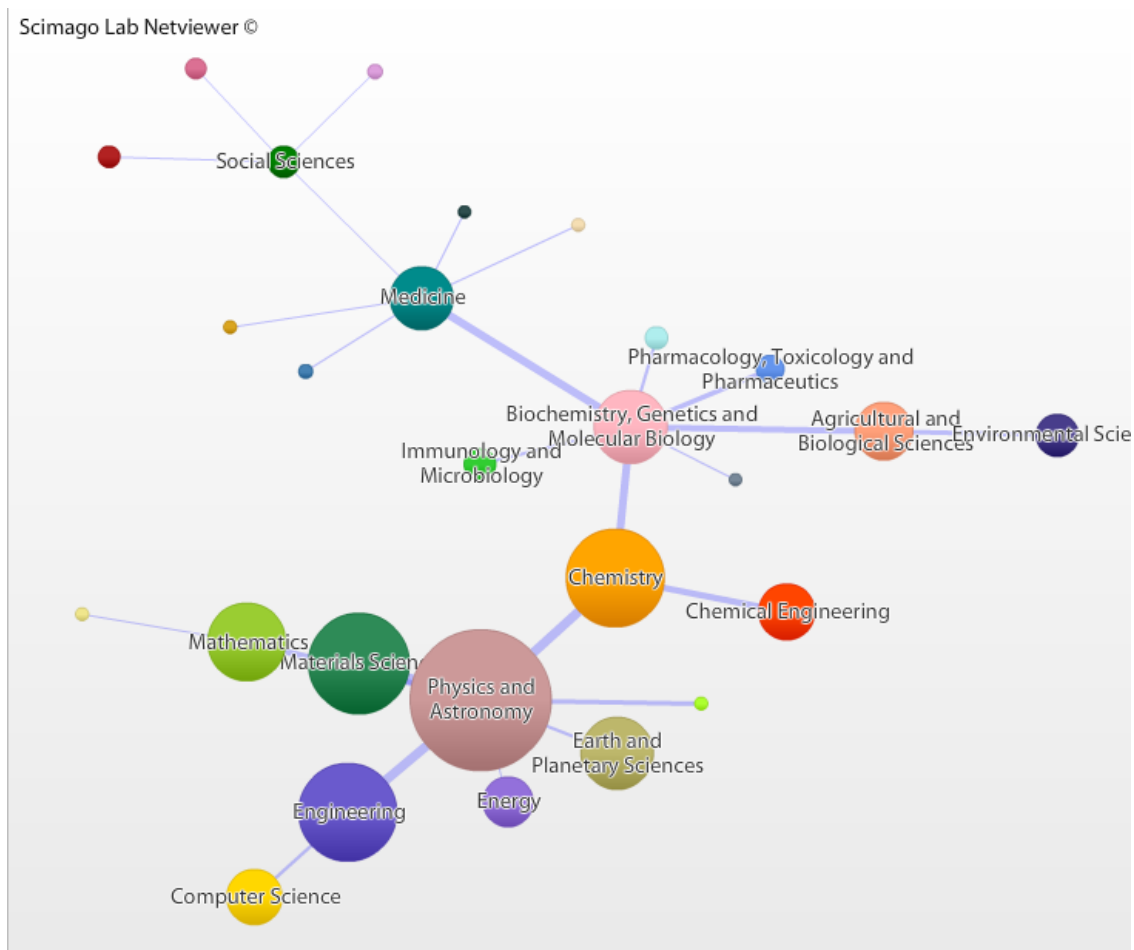
**Таблица 1. Сопоставление стран по индексу Хирша<sup>4</sup>**

	США	Германия	Япония	Англия	Китай	Индия	Бразилия	Россия
<b>Биохимия, генетика и молекулярная биология</b>	1518	815	694	934	436	341	342	636
Биотехнологии	364	217	160	207	127	118	75	76
Генетика	573	317	271	374	154	112	117	118
Молекулярная биология	592	343	323	385	155	120	114	128
Молекулярная медицина	363	190	162	206	102	90	73	59
Структурная биология	264	159	133	186	73	64	54	70
Исследования рака	491	235	220	261	133	75	75	69
Клеточная биология	569	319	315	345	153	105	105	115
Старение	167	79	57	91	33	32	29	30
<b>Иммунология и микробиология</b>	589	353	309	359	139	120	125	108
Прикладные микробиология и биотехнологии	297	182	139	162	82	94	67	58
Иммунология	511	300	273	302	109	74	106	76
Микробиология	254	187	120	183	75	78	79	67
Вирусология.	235	135	116	162	85	62	70	66
<b>Биоматериалы.</b>	228	140	131	131	139	87	59	51
<b>Медицина</b>	1053	573	430	692	243	194	256	173
Клиническая биохимия.	240	130	98	143	57	49	61	31
Информатизация здравоохранения.	117	58	30	76	27	22	22	8
Клиническая генетика.	319	183	135	227	86	59	79	70
Гематология	308	197	135	200	70	45	59	47
<b>Нейронауки</b>	552	315	249	359	127	84	124	86
Клеточны и молекулярные исследования в нейронауках	263	161	140	170	78	58	69	47
Поведеньческие нейронауки.	211	115	63	154	46	36	61	32
Биологическая Психиатрия	231	129	72	118	47	43	61	28
Когнитивная нейронаука	285	156	98	210	69	24	54	29
Сенсорные системы	190	120	94	123	53	47	43	24

Источник: Расчет на основе данных – SCImago Journal & Country Rank, 2013

Во многом это объясняется сложившимся ранее (еще в СССР) приоритетам в научных исследований страны, не в пользу наук о жизни(Рис.2).

<sup>4</sup> Индекс Хирша -показатель, учитывающий число публикаций исследователя и числа цитирований этих публикаций



Источник: *SCImago Journal & Country Rank*

**Рис 2. Карта научных исследований России**

Следует отметить, что при этом профиль публикационной активности исследований и внутри направлений биомедицины России и некоторых зарубежных стран также отличается (Таблица 2).

Отметим, что за период 1996–2011 гг. подавляющее большинство публикаций отечественных исследователей (98,9%) цитировались как минимум 1 раз. При этом общее число ссылок на российские работы за этот период составило около 3 млн., значительная доля из которых самоцитирование (порядка 837 тыс.). Среднее число цитирований 1 статьи, написанной российскими исследователями, минимально и составляет 5,49, в сравнении с этим в среднем около 20 раз цитируются статьи, написанные в США,

**Таблица2. Сопоставление профилей публикационной активности по крупным областям биомедицины ряда стран в 2013г.**

	США	Германия	Япония	Англия	Китай	Индия	Бразилия	Россия
Биохимия, генетика и молекулярная биология	65.27	67.99	69.25	64.61	83.04	72.85	66.53	89.52
Иммунология и микробиология	2.40	2.41	2.47	2.54	1.39	2.22	3.33	1.78
Медицина	21.25	21.02	19.90	22.14	9.84	15.33	19.39	5.47
Фармакология, токсикология и фармацевтика.	2.27	2.08	3.22	2.22	2.52	6.52	2.90	1.14
Health Professions.	1.38	0.86	0.64	1.36	0.25	0.32	0.96	0.33
Нейронауки	2.54	2.61	2.20	2.36	0.84	0.79	2.38	0.91
Уход	1.36	0.68	0.39	1.56	0.17	0.28	1.25	0.10
Физиология	2.36	1.27	0.40	2.06	0.14	0.20	0.93	0.24
Биоматериалы.	0.25	0.31	0.44	0.26	0.42	0.33	0.24	0.15
Биомедицинская инженерия	0.60	0.51	0.59	0.46	1.29	0.67	0.45	0.34
Стоматология.	0.30	0.27	0.51	0.42	0.10	0.50	1.64	0.01

Источник: Расчет на основе данных – SCImago Journal & Country Rank, 2013

[http://www.scimagojr.com/countryrank.php?area=3400&category=0&region=all&year=all&order=it&min=0&min\\_type=it](http://www.scimagojr.com/countryrank.php?area=3400&category=0&region=all&year=all&order=it&min=0&min_type=it)

Нидерландах и Канаде. Наблюдается неуклонное снижение доли российских публикаций, так в 1996 г. она составляла 2,69%, в 2001 — 2,36%, в 2006 — 1,81%, в 2011 г. - 1,67%, что сопоставимо с показателями таких стран, как Тайвань и Нидерланды [Арчаков А.И. с соавт., 2013]. Россия показывает устойчивую тенденцию снижения в международном сегменте числа публикаций по биомедицинским наукам [Куракова Н.Г. с соавт., 2013; Starodubov V.I. et al. 2012].

При всей условности этих оценок они отражают сложившееся положение в российских биомедицинских исследованиях. Для изменения этой ситуации да Правительство РФ приняло ряд мер: разработана и утверждена «Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025г.»; созданы технологические платформы: «Медицина будущего», «Биоиндустрия и биоресурсы - БиоТех2030», «Биоэнергетика»; Приказом Минздрава России утверждены 14 научных платформ; созданы инновационные кластеры в области биотехнологий. С 1 апреля 2014 года вступили в силу новые требования к публикациям в рецензируемых научных журналах Перечня ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени. Согласно этим требованиям, для научных журналов Перечня ВАК необходимо включение текущих номеров научного периодического издания или его переводной версии на иностранном языке в хотя бы одну из систем цитирования (научометрических баз) Web of Science, Scopus, Web of Knowledge, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef. Все эти меры в ближайшей перспективе должны изменить вектор развития биомедицины. К положительным тенденциям в, наметившимся в последние 10 лет, можно отнести<sup>5</sup> успехи в области реализации междисциплинарных исследований: иммунологии, лазерно-информационный технологий для хирургии, разработки оригинальных лекарственных средств, раскрытия механизмов атеросклероза, лечения внутричерепных кровоизлияний, биосовместимых материалов на основе фосфатов кальция, разработки методов хирургического лечения аневризмы восходящего отдела аорты, средств профилактики, диагностики и лечения сибирской язвы, средств и методов лекарственной терапии злокачественных опухолей, создание конъюгированных полимерсубъединичных иммуногенов и вакцин, препаратов, ингибирующих вирус иммунодефицита человека, принципов регенерации опорных органов и тканей, создания технологий протезирования нижних конечностей и др.

Также осуществляется более широкое участие российских научно-исследовательских учреждений в международных кооперативных исследовательских

---

<sup>5</sup> Стратегия медицинской науки в РФ на период до 2025 г.

программах (мультицентровые испытания новых лекарственных препаратов, эпидемиологические исследования и др.)

Налаживаются контакты с зарубежными учреждениями науки и образования, что позволяет при необходимости привлекать к работе в российских лабораториях зарубежных ученых, а также направлять молодых российских специалистов на стажировку в крупнейшие зарубежные научные центры.

Согласно Указу Президента РФ № 598 от 07 мая 2012 "О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения" сформулирована Концепция развития непрерывного медицинского образования в Российской Федерации, основной задачей которой является разработка современной программы повышения квалификации и оценки уровня знаний медицинских работников в целях реализации положений Федерального закона "Об основах охраны здоровья граждан в РФ" (№ 323 от 21.11.2011).

Внедрение инновационных методов обучения в медицинское образование на всех его уровнях, включая базовое, обязательное послевузовское и дополнительное профессиональное образование, сможет обеспечить высокое качество медицинской помощи, использующей результаты биомедицинских исследований, тем самым способствуя достижению максимально эффективных результатов лечения пациентов. Более того, внедрение современных технологий обучения в систему образования позволит повысить эффективность расходов на это образование, а также снизить непроизводительные издержки при оказании медицинской помощи. Для обеспечения внедрения новых технологий в практику здравоохранения через их включение в клинические протоколы, порядки и стандарты, разрабатываются новые механизмы дополнительной профессиональной подготовки медицинских кадров.

Актуализация геномики и других направлений в более широкой клинической практике ведет к значительному увеличению спроса на генетическое тестирование и необходимости квалифицированной интерпретации полученных данных. Чрезвычайно важно, чтобы клинические специалисты понимали геномику и могли эффективно использовать информацию передовых геномных технологий в рамках повседневной клинической практики. Для удовлетворения этого спроса важное значение приобретает обеспечение специалистами в клинической генетике, в том числе клинических ученых, генетических технологов, медицинских патологоанатомов, токсикологов и микробиологов - с навыками интерпретации и управления данными секвенирующих технологий. Так же все больше необходимы специалисты в области биоинформатики, нехватка которых значительно ощущается с ростом биологических данных в геометрической прогрессии. В век персонифицированной медицины отсутствие вышеперечисленных специалистов

становится существенным барьером в продвижении достижений научных исследований в практику здравоохранения [Guttmacher A.E. et al., 2007; Klitzman, R. et al., 2013; Nippert, I. et al., 2011]. Интеграция геномики в учебные программы является сложной, но крайне необходимой задачей, поэтому важно развивать новые образовательные программы с учетом достижений современных биомедицинских наук [Profato J. et al., 2014].

Концентрирование ресурсов на приоритетных областях исследований, обеспечение инновационного характера медицинского образования в системе непрерывного обучения врачей на рабочих местах, использование инновационных образовательных технологий, с учетом современных требований и мировых тенденций, как например, электронное и симуляционное обучение, а также одновременное повышение требований и к уровню квалификации преподавателей медицинских образовательных учреждений и изменение самих методов преподавания становятся сегодня стратегическими задачами, решение которых будет способствовать в части улучшения состояния российской науки и образования для здравоохранения и медицины.

#### **1.6. Система связей между наукой, медициной и здравоохранением, как важнейший фактор развития биомедицины в России**

Обеспечение связи между наукой, медициной и здравоохранением чрезвычайно важно для реализации передовых технологических достижений в ежедневную практику врача с целью обеспечения здоровья и качества жизни населения. Научным исследованиям, необходимым для развития технологий, систем и служб, осуществляющих медицинские услуги, всегда отводилась значительная роль в повышении уровня здоровья человека. В большинстве стран фундаментальные исследования поддерживаются правительствами и проводятся в научно-исследовательских институтах государственного и частного секторов и в университетах. Кроме того, частные фонды, такие как "Велком траст" в Соединенном Королевстве и Медицинский институт Говарда Хьюза в США, обеспечивают существенную поддержку и стимулы для исследовательской деятельности в академических учреждениях.

Системы проведения научных исследований в области здравоохранения выполняют четыре важнейшие функции:

1. установление научных приоритетов,
2. развитие потенциала для научных исследований,
3. определение нормативов и стандартов проведения исследований,
4. преобразование фактических данных в практику.

Этим функциям принадлежит вспомогательная роль в здравоохранительной деятельности в целом и достижении всеобщего охвата населения медицинскими услугами, в частности [Научные исследования в целях всеобщего охвата населения медицинскими услугами, 2013].

Использование единых научных методов, технологических подходов для широкого круга задач становится мировой тенденцией развития науки. Грань между фундаментальными и прикладными исследованиями становится неразличимой и путь от биотехнологического открытия до клинической практики значительно сокращается, способствуя стремительной трансляции достижений науки в практику. *«Сегодня медицинская и фундаментальная наука — это единое целое. Без фундаментальных исследований не может быть медицины. Революция в медицине происходила на моих глазах. Можно сказать, что порядка 80% медицинских достижений связаны с успехами фундаментальной науки»*, — отмечает академик Е. И. Чазов.

Интенсивное развитие инновационных медицинских технологий привело к своеобразной “индустриализации” лечебно-диагностической практики, и эта тенденция является главенствующей в процессе развития здравоохранения на современном этапе. Медицинский сектор значительно опережает другие отрасли в развитии и использовании высоких технологий, поэтому отмечается необходимость расширять использование передовых технологий в медицинской науке и практике. Особое значение придается модернизации практического здравоохранения. Крупные госпитали высоких технологий и современные амбулаторные службы способствуют повышению качества оказываемой медицинской помощи. Отмечается четкая зависимость между уровнем применяемых технологий и эффективностью лечебно-диагностического процесса, а также снижение числа случаев медицинских ошибок, по причине которых лишь в США ежегодно погибает порядка 100 тыс. пациентов [<http://www.zdrav.ru/articles/practice/detail.php?ID=76161>].

Последние десятки лет прогресс молекулярной биологии обеспечил подъем биотехнологической отрасли и стал главной движущей силой развития для методов проведения научно-исследовательских работ в фармацевтической промышленности. Одним из его следствий стало создание рекомбинантной ДНК, равно как и получение рекомбинантных протеинов и моноклональных антител. Например, ведущим примером синтетического гормона, полученного методом рекомбинантной ДНК, является эритропоэтин, позволяющий устранять дефицит естественного эритропоэтина в организме, ведущий к снижению уровня эритроцитов крови. Он широко применяется в медицине для лечения ряда серьезных заболеваний, в том числе болезни почек, различных видов анемии, некоторых видов рака, а также в борьбе со СПИДом.



Согласно Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года, разработанной при совместном усилии ведущих специалистов в области биологии и медицины, основной задачей на этот период будет развитие передовых технологий медицинской науки и внедрение на их основе инновационных продуктов, обеспечивающих сохранение и улучшение здоровья населения. Стратегия направлена на реализацию мероприятий государственной политики в сфере здравоохранения и включает мероприятия по разработке инновационной продукции, критически важных технологий и компетенций. Стратегической задачей является реализация мероприятий, направленных на достижение уровня России до мировых научных держав, создание отрасли генерации медицинских знаний, способной проводить по актуальным для мировой экономики и науки и приоритетным для России направлениям медицины прорывные фундаментальные и прикладные исследования, востребованные и российскими, и международными компаниями. Для реализации данной задачи необходимо создание в России **единого научного пространства, стимулирование междисциплинарной и межотраслевой кооперации, признание профилактического направления ключевым в медицине** [Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации, 2012 г.].

Стратегии развития медицинской науки в РФ предусматривает существенное обновление научной инфраструктуры, предполагая к 2025 году модернизацию более 50% научных лабораторий и до 100% клинических подразделений.

Основные принципы реализации Стратегии заключаются: в концентрации ресурсов на приоритетных направлениях медицинской науки и внедрение ее результатов в практическое здравоохранение; интеграции исследовательских и образовательных процессов; высоком качестве и доказательности результатов научных исследований; персонализации финансирования научных проектов; независимости экспертизы результатов научных исследований; развитию научной конкуренции.

Повышение результативности, улучшение научно-методической подготовки специалистов, повышение качественного уровня научных публикаций и создание системы доведения результатов научных исследований до медицинского продукта - лекарственного средства, прибора и тест-системы становятся первоочередными задачами. Для выполнения поставленных задач необходимо развить инфраструктуру организаций науки, создать биобанки, биокolleкции, центры доклинических исследований, биоинформатики, а также центр стратегических биомедицинских технологий и биобезопасности. Таким образом, стратегия позволит сконцентрировать ресурсы на решении актуальных задач медицинской науки, сформировать научные платформы по

основным направлениям медицины и центры лидерства в стратегически важных и приоритетных областях медицинской науки.

Управление медицинскими исследованиями будет осуществляться на основе сформированных научных платформ. После широкого обсуждения определено 14 научных платформ, в том числе онкология, кардиология и ангиология, неврология, эндокринология, педиатрия, психиатрия и зависимости, иммунология, микробиология, фармакология, профилактическая среда, репродуктивное здоровье, регенеративная медицина, инвазивные технологии и инновационные фундаментальные технологии в медицине. Данные платформы планируется сформировать на первом этапе 2013 - 2016 годов, а также определить нормативно-правовую базу и т.д..

Модернизация инфраструктуры медицинской науки начнётся с аудита научных организаций, пройдёт укрупнение, профилирование и определение головных институтов. Учреждениям будет определено государственное задание по фундаментальным исследованиям в рамках бюджетного финансирования.

Предусматривается формирование научно-образовательных кластеров и расширение кооперации всех участников научно-исследовательского процесса при полном их взаимодействии. Планируется открытие базовых кафедр вузов в научно-исследовательских институтах, национальных исследовательских центрах и государственных научных центрах. Будет и коммерциализация ранних этапов инновационных разработок и конечных результатов.

На втором этапе будет продолжено укрупнение, профилирование и реорганизация ведомственных научных организаций в соответствии с научными платформами, а также обновление материально-технической базы. И только фундаментальные конкурентоспособные исследования смогут получить финансирование. Начнутся клинические исследования инновационных продуктов.

На третьем этапе планируется создание условий для коммерциализации разработанных инновационных продуктов с гарантированной их закупкой государством. Вывод продуктов на рынок должен возместить затраты всех участников процесса и инвестирование полученного в новые проекты и разработки.

### **1.7. Основная задача развития перспективных биомедицинских исследований и технологий в России**

Исходя из роли биомедицинских технологий, их значимости для жизни и здоровья человека, очевидно, что их максимально интенсивное развитие является важнейшим приоритетом России. При этом понимание значительной ресурсоемкости этого направления, понимание большого количества проблем в данной области (прежде всего

явный недостаток кадров, знаний и умений), понимание очевидной неготовности практического здравоохранения к восприятию потока принципиально новых подходов к управлению человеческим здоровьем заставляет тщательно формулировать ключевые шаги по развитию биомедицинских технологий. В условиях ограниченных ресурсов должны быть выбраны стратегические направления, и именно они должны стать точками роста для всего процесса в целом. Направления развития биомедицинских исследований и технологий должны быть относительно узкими тематически, но обеспечивать концентрацию на всех уровнях создания и использования продукта – как в части разработки и производства, так в части образования (разработчиков и потребителей) и внедрения.

Таким образом, на основании вышесказанного можно констатировать, что основной задачей развития биомедицинских технологий в России является выбор наиболее перспективных и значимых направлений развития биомедицинских исследований и технологий, создание условий максимального благоприятствования для формирования научной, образовательной, инновационной и производственной инфраструктуры и концентрация усилий на реализации прорывных проектов.

При этом **основной целью публичного аналитического доклада является информирование широкой аудитории, что могут дать в среднесрочной и долгосрочной перспективе совместные усилия государства, бизнеса и науки по развитию определенных научных и прикладных направлений биомедицины для экономики страны и населения. Как при этом может измениться облик российской медицины и здравоохранения, какие могут появиться новые «продукты» и услуги, улучшающие качество жизни населения и позиции России на мировом рынке**

#### **1.8. Краткое описание целевой аудитории доклада**

В связи с широким спектром вопросов, связанных с научными исследованиями в области биомедицины и ее практическими предложениями для здравоохранения, доклад ориентирован на широкую аудиторию. Основная целевая аудитория включает широкую общественность, лиц, формирующих политику, менеджеров здравоохранения, медико-санитарных работников первой линии, гражданское общество, руководителей финансовых учреждений и основные СМИ. Дополнительная аудитория доклада охватывает научных исследователей, специалистов здравоохранения, студентов, аспирантов ВУЗов медицинского и биологического профиля, а также сотрудников промышленности/частного сектора.

## **2. Оценка актуального состояния научного и технологического потенциала и тенденций развития основных направлений биомедицинских исследований**

Формирование Минздравом России 14 научных платформ позволяет системно оценить текущее состояние важнейших направлений биомедицинских исследований в России и тенденций их развития. Дальнейшее изложение результатов оценки текущего состояния биомедицины структурировано, также как и научные платформы по важнейшим разделам медицины и технологиям.

### **2.1. Кардиология и ангиология.**

#### ***Внешние драйверы развития направления в мире и России***

Кардиологические и сосудистые заболевания традиционно занимают первое место в мире по показателю вызываемых смертей. Смертность от неинфекционных болезней, в том числе от сердечнососудистых заболеваний и инсульта, в странах с высоким доходом достигла в 2010 г. 34,5 млн., что намного превышает показатели 20-летней давности, когда основными причинами смерти были инфекции, недоедание, перинатальная патология и заболевания детей первых лет жизни. Сегодня сердечнососудистые заболевания, более 2/3 которых составляют ишемическая болезнь сердца, инсульт и заболевания периферических артерий, обусловленные атеросклерозом, остаются главной причиной смертности во всём мире. Старение населения и изменение образа жизни приводят к тому, что ССЗ всё больше захватывает развивающиеся страны. Ожидается, что к 2020 г. смертность только от сердечнососудистых заболеваний достигнет во всём мире приблизительно 25 млн. в год, почти половину из них составит смертность от ИБС [Мировая статистика здравоохранения, 2012]. Целью современной кардиологии является разработка инновационных методов (лекарственных, технических, инвазивных и т.д.) лечения заболеваний, на долю которых приходится не менее 50% всех случаев летальных исходов в мире [Информационный бюллетень ВОЗ, 2014]. Наблюдаемая острейшая ситуация в области смертности от кардиоваскулярных патологий, которой характеризуются последние несколько десятилетий, является мощнейшим драйвером современной кардиологической науки.

В России болезни сердечнососудистой системы занимают также первое место среди всего причин смертности населения страны: на них приходится 56,7% всех смертей, ежегодно от них умирает около 1 млн. человек [Сайт Министерства здравоохранения РФ, 2012]. В Российской Федерации остаются высокими показатели смертности от болезней системы кровообращения, и несмотря на положительную тенденцию к снижению,

начиная с 2004 г., значительно превышают аналогичные показатели в экономически развитых странах мира. В 2009 г. данный показатель составил 801, в 2010 г. – 799, в 2011 г. – 753 случая на 100 тыс. населения. Высокая смертность лиц трудоспособного возраста отражается на демографических показателях страны и имеет огромное медико-социальное и экономическое значение. Сердечнососудистые болезни являются ведущей причиной смертности населения старших возрастных групп. По экспертным оценкам, структура сердечно-сосудистой заболеваемости в России к 2025 г. принципиально не изменится. Основными видами болезней останутся артериальная гипертензия, атеросклероз и их осложнения. По мере сокращения смертности от острого инфаркта миокарда и увеличения продолжительности жизни в России будет возрастать удельный вес хронической сердечной недостаточности [Приказ Министерства здравоохранения РФ, 2013].

### *Состояние исследований в мире*

Основные усилия науки в области кардиологии будут направлены на дальнейшее изучение механизмов развития сердечнососудистых заболеваний и создание новых методов диагностики и лечения на основе современных технологических решений.

### *Основные направления исследований*

Изучение публикаций ученых-кардиологов, находящихся в базах данных NCBI, позволяет установить их приоритеты исследований в области кардиологии.

Во-первых, в настоящее время значительный интерес вызывает изучение фундаментальных механизмов возникновения и развития заболеваний сердца и сосудов, изучения патогенетических основ кардиоваскулярных заболеваний. Особое внимание уделяется наиболее распространенным болезням – ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, атеросклерозу и другим поражениям сосудистой стенки, сосудистому тромбозу и др.

Во-вторых, актуально изучение биологии органов сердечнососудистой системы в норме и при патологии; исследование механизмов взаимодействия эндотелия сосудов с клетками иммунной системы и тромбоцитами, влияние ее на развитие метаболических поражений органов при ишемии.

В-третьих, в фокусе изучения находятся молекулярные механизмы развития эндотелиальной дисфункции, в том числе механизмы гиперпроницаемости микрососудов, и успешно ведутся исследования по способам коррекции этих нарушений. Кроме того, не ослабевают интерес к дальнейшему изучению роли воспаления в развитии атеросклероза, а также в развитии рестеноза сосудов после ангиопластики и стентирования. Систематическое изучение фундаментальных механизмов функционирования защитных и регуляторных систем организма с целью разработки инновационных биоподобных

лекарственных препаратов для лечения сердечнососудистых болезней также не теряет своей актуальности в мире.

Все это в конечном итоге играет ключевую роль в развитии кардиологической и ангиологической наук, направлено на уточнение научного знания, создание инновационных методов диагностики и лечения с использованием современных технологических решений.

#### *Наиболее значимые достижения последних лет*

Наиболее заметными событиями в кардиологической науке за последние несколько лет стали:

- успешное применение стволовых клеток, полученных из костного мозга, для регенерации поврежденной ткани миокарда;
- развитие протеомики позволило при сердечнососудистых заболеваниях выявить не менее 177 различных белковых маркеров, что обеспечивает более точную и эффективную диагностику;
- изучение протеома миокарда позволило внедрить в лабораторную диагностику такие маркеры, как тропонин, NTproBNP (N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide), миелопероксидазу (MPO), липоротейн-ассоциированную фосфолипазу A2 (LP-PLA2);
- установка автономного искусственного сердца «AbioCor» пациенту с крайней степенью сердечной недостаточности, разработка и успешное применение на практике временного растворимого сосудистого стента;
- разработка матричного материала для искусственных сосудов, который постепенно замещается благодаря собственным силам организма клетками; разработка технологии установки митрального клапана без вскрытия грудной клетки.

#### *Основные тренды*

К основным тенденциям, определяющим новое «лицо» кардиологической и ангиологической наук можно **отнести геномные, протеомные и метаболомные исследования, информационные, нанотехнологические и клеточные технологии.**

Геномные технологии (генная терапия) сегодня рассматриваются в качестве направления, способного привести к прорыву в лечении генноотягощенных и неотягощенных гипертонической болезни, кардиомиопатии, ишемической болезни сердца и т.д. Так, например, в кардиологии разрабатывают методы использования аденовирусных векторов для переноса генов, способных вызывать гиперплазию миоцитов в клетки миокарда пациентов, перенесших инфаркт. Для лечения ишемической болезни сердца разрабатывается метод генной терапии, направленный на стимуляцию образования новых

кровеносных сосудов (ангиогенез). Для лечения больных с опухолями, наоборот, разрабатывают методы подавления ангиогенеза, например, посредством ингибирования выработки эмбрионального фактора роста [RobertsR., 2013].

Протеомика в кардиологии сегодня рассматривается в качестве научного направления с высочайшей перспективой. Например, исследования последнего времени доказали высокую роль некоторых белков в защите тканей от метаболического повреждения при ишемической болезни сердца. Полученные результаты являются актуальными в связи с поиском подхода к изучению молекулярно-клеточных механизмов защиты клеток от ишемии, возникающей в тканях в случае резкого нарушения кровотока [Кухарчук В.В., 2010]. Метаболомика также может дать чрезвычайно много для практической кардиологии в связи с появлением методов молекулярного профилирования (фингерпринтинг или «метод отпечатков пальцев»). Созданная на основе этого подхода диагностика позволит определять заболевания на самых ранних этапах, еще до проявления симптоматики [Metabolomics-2014, 2014].

Очевиден существенный прогресс в изучении механизмов регенерации в сердечнососудистой системе, определении молекулярных мишеней для воздействия на регенеративные процессы в тканях сердечнососудистой системы, определении регенеративного потенциала стволовых клеток, резидентных и полученных из пуповинной крови, жировой ткани, костного мозга и т.д. по отношению к сердцу. Достаточно массово ведутся экспериментальные разработки по получению клеток сердца из плюрипотентных клеток. Это направление является сверх актуальным для современной кардиологии, в скором времени может привести технологическому прорыву в этой области. Результатом таких исследований будет становление новой медицинской концепции – оказание высокоэффективной помощи на ранних этапах болезни с последующим полным восстановлением структуры и функции нездорового органа.

С появлением крайне востребованных мало- и миниинвазивных технологий, комплексных и гибридных методов лечения, бурному развитию подвергается интервенционная кардиология [BehfarA., 2014]. Однако в последнее время хирургическое вмешательство все более рассматривается как крайняя мера в лечении пациента.

Внедрение нанотехнологий в интервенционную кардиологию уже приводит к стремительному прогрессу в диагностике кардиоваскулярных заболеваний. Нанотехнологии позволяют разрабатывать инновационные материалы для имплантатов, прежде всего сосудов, обладающие высокой степенью совместимости и долговечности. Гибридные технологии, объединяющие нано- и клеточные технологии, сулят создание нового поколения биопротезов для радикальной коррекции заболеваний сердца и сосудов,

в частности приближающихся по своим функциональным характеристикам к параметрам нативного клапана [СичаИ., 2014].

К основным тенденциям науки, приводящим к наибольшему прогрессу можно отнести: продолжение исследования биологии сердечнососудистой системы в норме и патологии, изучение молекулярных механизмов заболеваний, механизмов регенерации органов, а также фундаментальных механизмов возникновения и развития патологий. Серьезный прорыв может принести конвергенция с другими научными направлениями: геномикой, протеомикой, метаболомикой с привлечением передовых информационных, клеточных и нанотехнологий. Такая тенденция усиливает потенциал данных отдельных научных направлений и сулит научно-технологический скачок, способный поднять качество жизни пациентов с заболеваниями сердца и сосудов на новый уровень.

### ***Состояние исследований в России***

#### *Основные направления исследований в России*

В области кардиологии и ангиологии в России проводятся интенсивные научные исследования практически по всем актуальным направлениям. Внимание отечественных исследователей уделено наиболее острым проблемам кардиологии, в том числе, российские ученые успешно решают приоритетные задачи диагностики, лечения и профилактики хронической ишемической болезни сердца, дислиппротеидемий, артериальной гипертонии, сахарного диабета 2-го типа, кардиомиопатий, опираясь на современные достижения медицинской науки и практики. Проводимые исследования позволяют формировать предикторы возникновения и развития указанных патологических состояний, оценивать их тяжесть, прогнозировать течение, своевременно проводить фармакологическую коррекцию заболеваний, тем самым снижая риск развития сердечнососудистых осложнений.

Одним из приоритетных научных направлений становится изучение роли нарушений суточных профилей артериального давления в формировании ранних стадий гипертензивной энцефалопатии. Ведется поиск предикторов прогрессирования гипертензивной энцефалопатии и развития мозговых инсультов; разрабатываются новые подходы к церебропротективной терапии у больных с артериальной гипертонией; кроме того, изучению влияния сердечнососудистой патологии на организацию процесса электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах человека. Важное значение отводится оценке возможной связи процесса ремоделирования сердечной мышцы с полиморфизмом генов, определяющих синтез аднерорецепторов и белков, участвующих в транспорте ионов кальция в кардиомиоцитах. Актуальными направлениями научных разработок стали: изучение особенностей ремоделирования микроциркуляторного



сосудистого русла у больных ИБС в процессе восстановительного лечения после перенесенного инфаркта миокарда под воздействием различных лечебных вмешательств (медикаментозного, хирургического, преформирующих факторов), исследование гормональной регуляции метаболизма миокарда. В настоящее время научные исследования направлены на изучение проблем сердечной недостаточности и включают поиск новых методов раннего выявления сердечно-сосудистой патологии; разработку подходов к восстановительному лечению при коронарной и миокардиальной недостаточности у больных инфарктом миокарда, в том числе подвергшихся хирургической коррекции.

С позиции многофакторного генеза атеросклероза должны быть разработаны: биохимическая диагностика липидных нарушений, иммунологические и клеточно-молекулярные аспекты атеросклероза, исследование системы гемостаза; поставлена на современную основу диагностика основных метаболических факторов риска атеросклероза [Карпов Р.С., 2010].

#### *Имеющиеся достижения*

За последние 10 лет смертность в Российской Федерации от ССЗ снизилась в два раза (с 1200 на 100 тыс. населения до 696 на 100 тыс. населения, по данным 2013 года). Особенно резкий скачок произошел за последние 3-4 года: в 2013 году смертность населения уменьшилась на 5%<sup>6</sup>.

Огромный вклад внесли российские ученые в область внутриутробной неинвазивной диагностики врожденных пороков сердца у плода с целью создания алгоритма системного лечебно-диагностического подхода. Это позволило в 98% случаев пренатально диагностировать врожденные пороки сердца (ВПС) и в 100% – нарушения сердечного ритма, значительно снизив летальность и количество осложнений при кардиохирургических вмешательствах новорожденным, поступающим с уже установленным диагнозом, в первые часы и дни жизни.

Развивается знание в области клеточных технологий как в плане культуральных методик, так и физиологических исследований на уровне отдельной клетки. Например, в научном центре сердечнососудистой хирургии имени Бакулева практикуется выращивание стволовых клеток из костного мозга пациентов. Российские ученые давно сотрудничают с иностранными коллегами в области исследования аллогенных миобластов – донорских мышечных клеток [Бокерия Л., 2004; Бокерия Л.А., 2013].

---

<sup>6</sup> Из выступления Министра здравоохранения РФ академика РАН В.И. Скворцовой на III Евразийском конгрессе кардиологов, [www.cardioweb.ru/events/item/468-informatsiya-o-iii-evrazijskom-kongresse-kardiologov](http://www.cardioweb.ru/events/item/468-informatsiya-o-iii-evrazijskom-kongresse-kardiologov)

Разрабатывается технология получения, культивирования и применения в клинических условиях мезенхимальных стволовых клеток для лечения больных инфарктом миокарда и тяжелой сердечной недостаточностью. Задача, которую ставят перед собой ученые – понять тонкие механизмы действия стволовых клеток у больных с поражением миокарда, определить четкие показания к применению метода, оценить его эффективность.

Большое внимание уделяется разработке новых лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Налажено производство высокоэффективного отечественного тромболитического препарата второго поколения – Рекомбинантная проурокиназа (Пуролаза), эффективного антиагрегантного препарата Монофрам, который используется для профилактики тромботических осложнений при выполнении коронарной ангиопластики. Созданы и внедрены в клиническую практику эффективные антиаритмические препараты этацизин, этмозин и нибентан. Созданы новые отечественные радиофармпрепараты:  $^{99m}\text{Tc}$ -ципрофлоксацин для диагностики септического воспаления, меченая  $^{123}\text{I}$  15-(*p*-йодфенил)-3-метилпентадекановая кислота ( $^{123}\text{I}$ -ФПДК) для оценки метаболизма миокарда и  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидин ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ) для исследования симпатической иннервации; завершены их экспериментальные испытания [Сайт Саратовского НИИ кардиологии, 2014].

Впервые в России разработана и внедрена в практику технология оценки качества кардиологической помощи с применением интернет-технологий, в которой используются клинические индикаторы качества, отражающие состояние здоровья кардиологических больных. Продолжаются исследования по разработке уникальной телемедицинской системы и новой медицинской технологии для мониторинга клинического состояния больного, ЭКГ, АД и др. показателей на дому (Homemonitoring), с энергозависимой памятью и отсроченной передачей данных на расстояние, разрабатывается новое поколение микро электронно- механических систем, МЭМС. Также в российских научных учреждениях активно ведутся фундаментальные работы в создании наноматериалов для лечения атеросклероза кровеносных сосудов человека. Разрабатываются новые биомеханически совместимые кардиологические имплантаты и стенты, в том числе обладающие биологической активностью [Сайт НИИ кардиологии СО РАМН, 2014].

### ***Сопоставление с состоянием исследований в мире***

Исследования в области кардиологии и ангиологии в России носят точечный характер. Существует слишком мало крупных научно-исследовательских организаций, которые имеют возможность работать на современном оборудовании с привлечением передовых методов научной кардиологии. В то же самое время, существуют примеры

высоких достижений российских ученых в этой области, в частности создаются инновационные радиофармпрепараты, разрабатываются наноматериалы для лечения атеросклероза и др.

Количество публикаций российских ученых в области кардиологии и ангиологии (Cardiology and Cardiovascular Medicine)<sup>7</sup> в базе Scopus за период с 1996 по 2013 г. составляет 2219 работы, США -185161, Германии- 43900, Бразилии -9042. Вклад России в глобальные исследования кардиологии и ангиологии в период с 1996 по 2013 г. по индексу Хирша составляет 53, США- 454, Германии- 284, Бразилии -104.

### ***Проблемы, анализ их причин и пути преодоления***

Объективно отмечается, что российская кардиология не готова к возникающим вызовам не только в клинической части, но и в научной. К основным проблемам развития кардиологии ангиологии в России эксперты относят<sup>8</sup>:

- существенное отставание в уровне экономического развития России от тех стран, в которых население и государство выделяют на это многократно большие финансовые ресурсы;
- сегодняшние «мощности» лечебных учреждений существенно меньше реальной потребности, которая определяется уровнем распространенности ССЗ среди российского населения;
- недостаточный уровень развития собственно материальной базы кардиологии и ангиологии и их кадровой компоненты;
- высокая зависимость от импорта оборудования и технологий, расходных материалов и медикаментов, создающая дополнительные риски для развития;
- низкая платежеспособность населения на рынке высокотехнологичных медицинских услуг приводит к необходимости оказания этих услуг той части нуждающихся в них больных, которые получают финансовую поддержку государства;
- низкая физическая доступность для населения страны при высокой региональной дифференциации условий доступа.

Как предполагается, эффективным способом возрождения мощной отечественной кардиологии может стать государственная программа [<http://duma.tomsk.ru/page/25040/>, 2013]. Необходимо приступить к организации точечного финансирования ведущих научных школ, поиску инвесторов, заинтересованных в НИОКР и т.д. Импортозамещение на внутреннем рынке продуктов и услуг для российской кардиологии в условиях

<sup>7</sup> SCImago Journal & Country Rank, 2014

<sup>8</sup> <http://institutiones.com/general/1726-razvitie-vysokotexnologichnoj-kardiologii-v-rossii.html>

преимущественно государственного ее финансирования может рассматриваться, во-первых, как важный элемент политики повышения эффективности бюджетных расходов, во-вторых, как перспективное направление развития высокотехнологичного сектора отечественной промышленности. Опасение вызывает определенная ригидность российской медицины по отношению к отечественным разработкам. Сломить этот феномен могут значительные институциональные изменения, в пределах целой страны.

***Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем***

В рамках научной платформы «Кардиология и ангиология» научное сообщество совместно с Минздравом России, определи следующие перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения:

- изучение клеточно-молекулярных, генетических иммунопатологических и гемодинамических механизмов развития сердечнососудистых заболеваний для улучшения диагностики этих заболеваний на ранних этапах развития, создания новых лекарственных препаратов и разработки персонализированного подхода к их лечению;
- разработка метода персонализированной тканевой инженерии миокарда для восстановления сократительной способности миокарда и снижения риска отторжения клеточного трансплантата при пересадках сердца;
- изучение нарушений системы тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, генетических факторов, определяющих чувствительность к антитромботическим препаратам у больных сердечнососудистыми заболеваниями с целью разработки методов лабораторного контроля антитромбоцитарной терапии;
- изучение механизмов развития дислипидемий разработка персонализированного подхода к их лечению;
- разработка инновационных методов диагностики сердечнососудистых заболеваний на ранних стадиях
- совершенствование кардиохирургических методов лечения, внедрение и изучение эффективности инновационных устройств на основе нанотехнологий в кардиохирургическую и интервенционную ангиологическую практику для коррекции сложных врожденных и приобретенных заболеваний сердца и сосудов
- разработка методов ранней реабилитации после кардиохирургических вмешательств для улучшения прогноза у данной категории пациентов

- создание регистров сердечнососудистых заболеваний для оптимизации оказания помощи кардиологическим больным
- проведение эпидемиологических исследований для оценки уровня распространенности сердечнососудистых заболеваний и их факторов риска, а также прогнозирования их развития на популяционном уровне
- разработка и внедрение дистанционных технологий в кардиологии для оказания помощи больным в отдаленных районах
- разработка и адаптация к условиям практического здравоохранения инновационных моделей и алгоритмов взаимодействия различных уровней, видов и форм медицинской помощи больным с сердечнососудистыми заболеваниями

## **2.2. Онкология**

### ***Внешние драйверы развития направления в мире и России***

На сегодняшний день онкологические заболевания по-прежнему остаются самой большой проблемой для человечества, вызывая порядка 6 млн. смертей ежегодно [Beyond the Blockbuster Drug].

Онкологическая ситуация в мире остается неблагоприятной, как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. По последним сведениям МАИР (Международное Агентство по Изучению Рака) и ВОЗ в мире ежегодно регистрируется не менее 12 млн. новых случаев заболеваний раком. В 28 европейских странах, в основном в западной части ЕС, новообразования заняли место болезней системы кровообращения в качестве ведущей причины преждевременной смерти<sup>9</sup>. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 480 тыс. первичных случаев заболеваний. Злокачественные новообразования устойчиво занимают второе место среди причин смертности населения России. Их удельный вес в общей структуре смертности составляет около 14%.

Еще одним драйвером развития онкологических исследований и технологий являются достижения последних десятилетий области биомедицины, приведшие к определенным успехам в ранней диагностике и лечении некоторых видов онкологических заболеваний.

### ***Состояние исследований в мире***

#### ***Основные направления исследований***

---

<sup>9</sup> Доклад состояние здравоохранения в Европе ,2012, ВОЗ, <http://www.euro.who.int/>

Анализ мировых и российских тенденций диагностики и лечения показывает, что перспективы преодоления неблагоприятной ситуации в онкологии связаны с решением следующих основных задач биомедицинского профиля:

- разработка новых методов скрининга и ранней диагностики злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики, транскриптомики и протеомики;
- разработка технологий персонализированной медицины для адекватного подбора лекарственной терапии и мониторинга заболевания; разработка отечественных препаратов для лечения социально значимых онкологических заболеваний на основе критических биомедицинских технологий;
- разработка эффективных способов доставки лекарственных препаратов в опухоли.<sup>10</sup>

Учитывая, что онкологические болезни являются весьма гетерогенными не только в плане клинических исходов, но и на молекулярном уровне, развитие онкологии стремительными темпами движется к таргетной терапии. Уже установлено, что такие компоненты сигнальных путей, как EGFR, HER2/Neu, ALK, BRAF, BCR-ABL, PIK3CA, JAK2, MEK, KitiPML-RAR $\alpha$ , являются объектами таргетной терапии при раке [Majewski I.J. andBernards R., 2011]. Важным направлением исследований является поиск молекул, которые могут в перспективе предсказать вероятную реакцию выбранной группы пациентов к терапии, и определяются как прогностические биомаркеры [Trusheim, M.R. etal., 2011]. При этом большинство биомаркеров также являются прямыми лекарственными мишенями соответствующей терапии [DeyatiA. etal. 2013].

Стремительное развитие высокопроизводительных технологий, предназначенных для скрининга биомедицинских образцов, дали рождение ряду «омиксных» (OMICs) дисциплин в онкологии. С использованием геномики, протеомики, метаболомики, и других «омик» было выявлено значительное количество различных онкобиомаркеров.

**Геномные биомаркеры.** Информация о геномных биомаркерах онкологических болезней получена благодаря технологиям экзомного и полногеномного секвенирования, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). В результате определены многие однонуклеотидные полиморфные варианты (SNPs), вариации числа копий (CNVs) и структурные изменения в геноме и очерчена их функциональная значимость в патофизиологии определенного фенотипа. Данные технологии играют важную роль в определении прогностических маркеров в онкологии и

---

<sup>10</sup> Материалы Научной платформа «Онкология» Минздрава России

некоторые из них уже с успехом используются в клинической практике [Bahassi EM, Stambrook PJ, 2014], прежде всего для определения чувствительности к тем или иным препаратам. Например, секвенирование гена *KRAS* используется для выявления предсказательной и прогностической роли мутаций для колоректального рака и рака легких при определении ответа на анти-EGFR терапию [Amado, R.G. et al. 2008]. ПЦР/FISH анализ используется для выявления транслокации генов *BCR-ABL* и *PML-RAR $\alpha$* , которые служат как прогностические биомаркеры чувствительности либо устойчивости к ряду препаратов при лейкемии [Druker, B.J. et al. 2001; Niu, C. et al. 1999]. Те же технологии выявляют мутации/амплификации и транслокации гена *ALK*, определяющего эффективность терапии на поздней стадии рака легких [Kwak, E.L. et al. 2010].

**Транскриптомные биомаркеры.** Представляют собой как правило комбинацию факторов, в совокупности указывающих на особое патофизиологическое состояние [Bhattacharya, S. and Mariani, T.J. 2009]. Высокопроизводительные технологии, такие как хорошо устоявшееся микрочиповое экспрессионное профилирование и более современная RNA seq технология способны определить дифференциальную экспрессию всего генома в любое конкретном образце в любой момент времени. Например тест-система «MammaPrint», представляющая собой набор для определения профиля экспрессии 70 генов, используется с прогностической целью для определения отдаленного рецидива заболевания после операции у больных раком молочной железы [van Veer, L.J. et al. 2002].

**Протеомные биомаркеры.** Незначительные, но достоверные колебания некоторых белков в биологических жидкостях человека могут служить для диагностики онкологических заболеваний и выявляться с использованием различных методов. В частности с помощью иммуногистохимических методов можно точно выявлять колебания конкретного белка, например накопление *HER2* определяется для оценки чувствительности к препарату трастузумаб [Phillips, G.D.L. et al. 2008].

Для выявления биомаркеров в качестве технологического тренда рассматривается новый метод иммуно-ПЦР, объединяющий определение специфических антител и нуклеиновых кислот и приводящий к 100-10000 кратному усилению чувствительности [McDermed, J.E. et al. 2012].

**Метаболомные биомаркеры.** С тех пор как немецкий ученый Отто Варбург предположил, что измененный метаболизм за счет дефекта митохондрий специфичен для раковых клеток, метаболиты привлекли внимание исследователей в качестве определения эффективных биомаркеров для ранней диагностики и прогноза онкологических заболеваний [Ward, P.S. 2012]. Получили развитие методы, включая ядерно-магнитный резонанс, жидкостную хроматографию высокого разрешения, радиоиммуноанализ, масс-

спектрометрию, сочетание газовой и жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и иммунофлюорисцентные методы, которые играют важную роль в анализе метаболитов. Однако в клинической практике используется только два метаболитических биомаркера – метанефрин и норметанефрин, для определения феохромоцитомы [Сайт FDA, 2014].

**МикроРНК профилирование.** Участие микроРНК в ключевых клеточных процессах, включая пролиферацию и гибель клеток, а также контроль экспрессии онкобелков делают их главным кандидатом в качестве биомаркеров рака. Известно, что раковые специфичные микроРНК выявляются в крови на ранних стадиях развития опухоли и увеличение концентрации в опухоли прогрессирует с течением времени, что делает их показателем роста опухоли. Кроме того, в отличие от других типов биомаркеров, микроРНК являются чрезвычайно стабильными в кровотоке, что делает их потенциально надежными для использования в онкологической практике [Krutovskikh, V.A., Herceg, Z. 2010]. Микрочиповое профилирование может использоваться для контроля экспрессии микроРНК маркеров.

Таким образом, в онкологии быстро растет популярность и эффективность поиска геномных, транскриптомных, метаболомных и других биологических маркеров опухолей с помощью различных высокопроизводительных методов. Важно отметить, что, несмотря на широкое определение методов поиска диагностических маркеров опухолей, их применение в клинической практике весьма ограничено.

Многочисленные работы посвящены разработке систем для своевременного и быстрого выявления опухолевого процесса. В результате американо-китайского проекта разработана многофункциональная система с комбинированными диагностическими и лечебными функциями на основе нанопорфирина, которая выступает в качестве радиосенсибилизатора, повышая обнаружения опухоли, а также способна обеспечить адресную доставку лекарств к раковым клеткам [Li Y. et al., 2014]. Не теряет своей актуальности создание и усовершенствование различных устройств по типу NanoVelcro, позволяющих быстро диагностировать опухоли, основываясь на определении циркулирующих опухолевых клеток [Lu Y.-T. et al., 2013].

Разработка новых технологий **преклинической молекулярной визуализации** получила широкое приложение в области онкологии, позволяя получить изображение высочайшего качества при снижении лучевой нагрузки на пациентов и сокращении времени исследования. Перспективным направлением для повышения специфичности методов и расширения их диагностических возможностей является разработка новых радиофармпрепаратов, оборудования для их производства и доклинических испытаний [Conway J.R.W. et al., 2014]. Компании Royal Philips и Elekta объявили об установке



основных компонентов первой в мире системы, объединяющей технологии высокопольной магнитно-резонансной томографии и лучевой терапии, в медицинском центре университета г. Утрехта. Это стало частью процесса создания клинического решения, способного обеспечить врачам высококачественную визуализацию опухолей и окружающих здоровых тканей во время лучевой терапии. Разработкой платформы занимается научно-исследовательский консорциум MR LinacResearch, созданный при поддержке компании Philips и находящийся под управлением Elekta [<http://www.newscenter.philips.com/>].

Современные высокотехнологичные исследования в области медицины в целом, и в области онкологии в частности позволяют получать огромные массивы биологических данных, используя значительное количество образцов в качестве ресурсов для исследований. Специализированные базы данных призваны интегрировать биологические ресурсы и данные, хранить и предоставлять возможность комплексного анализа для решения различных медико-биологических задач. В качестве примера, можно отметить несколько разноплановых баз данных, в том числе ресурс DriverDB, инкорпорирующей 6079 последовательностей экзомного секвенирования [<http://ngs.ym.edu.tw/driverdb/>]; специализированную базу данных TP53 [<http://p53.fr>], где сконцентрированы все известные мутации гена *TP53* (MIM #191170); каталог соматических мутаций при раке COSMIC [<http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/cosmic/>]; Национальная база данных рака NCDB [<https://www.facs.org/quality%20programs/cancer/ncdb>], где хранятся медицинские записи порядка 30 млн. пациентов. Все перечисленные базы данных являются практически бесценными ресурсами, играя ключевую роль в объединении клинических и фундаментальных данных для понимания биологии опухоли, тем самым способствуя развитию исследований в онкологии.

В настоящее время онкология наиболее быстро и успешно развивающаяся отрасль медицины. Уже сегодня многие, считающиеся ранее неизлечимыми онкологические заболевания успешно лечатся, а смертность от них стремительно падает и сравнивается со смертностью от других, отнюдь не онкологических заболеваний. Огромную роль в этом играет развитие таких направлений, как профилактика и выявление на ранних стадиях опухолевого процесса. Большие надежды возлагаются на новые способы терапии. В последнее время все чаще используют для лечения опухоли **клеточную иммунотерапию**. Место иммунотерапии в лечении злокачественных новообразований далеко не окончательно определено, но накопленные данные и результаты последних исследований, позволяют судить о начале новой эпохи в противоопухолевой терапии. Опубликованы данные о результатах лечения антителом ламбролизумаб, блокирующим рецептор,

участвующий в регуляции клеточного звена иммунитета PD1, в результате которых показано повышение общей выживаемости больных меланомой [Hamid O. et al., 2013]. Представлены результаты продолжающегося исследования I фазы препарата MPDL3280A (антитела против PDL1, одного из лигандов рецептора PD1) при раке почки, где показано, что в течение 24 недель у половины больных не наблюдалось прогрессирования заболевания [Cho D., et al. 2013]. Неясно насколько эффективны иммунотерапевтические подходы при всех остальных видах опухолей, однако уже сейчас можно сказать, что они определяют выход противоопухолевой терапии на принципиально новый уровень.

В середине 1990 годов была предпринята попытка использования **дендритных клеток** для вакцинации онкобольных. Последние разработки, связанные с улучшением иммуногенных свойств вакцин, комбинирование их с другими противоопухолевыми препаратами, демонстрируют значительный успех исследований в этой области [Anguille S. et al., 2014; Benteyn D. et al., 2014]. В качестве приоритетных объектов для поливалентной иммунотерапии у пациенток определены антигены рака яичников MAGE-A1, MAGE-A4, MAGE-A3, MAGE-A10 [Daudi S. et al., 2014].

Продемонстрированы успехи полной ремиссии у пациента с диссеминированной формой рака при использовании **онколитической вирусотерапии**, базирующейся на разрушении раковых клеток вирусом без повреждения здоровых тканей [Russell S.J. et al., 2014]. Необходимо развивать дальнейшие стратегии по поиску и созданию вирусов с большим терапевтическим эффектом [Miest T.S., Cattaneo R., 2014].

Прорывом в лечении рака было названо исследование американских ученых, основанное на способности бактерии *Clostridium novyi* лизировать опухолевые клетки. Эксперименты на крысиной модели рака головного мозга – глиоме - продемонстрировали, что инъекции штамма *C. novyi-NT* непосредственно в опухоль вызывают ее значительное уменьшение в объеме. Планируется дальнейшее тестирование безопасности такого метода, его эффективности в отношении различных видов рака и исследование возможности комбинирования с традиционными методами лечения онкологических заболеваний, такими, как химиотерапия и лучевая терапия [Roberts N.J. et al., 2014].

**Биоинформатика** в онкологии становятся ведущим направлением в определении новых лекарственных мишеней благодаря развитию вычислительных стратегий и методов визуализации сложных, динамических сетей молекулярно-генетических взаимодействий при онкологических заболеваниях [Roukos D.H., 2014; Servant N et al., 2014].

Основные решения в онкологии обусловлены тенденциями персонализированной помощи, которая стала возможна благодаря значительному успеху геномных технологий. Дифференцированный подход к лечению различных типов опухоли на основе выявленных

мутаций генов у пациентов; внедрение в практику аутовакцин с мобилизацией собственных резервов иммунной системы пациентов; применение внутрисосудистых региональных способов введения препаратов для уменьшения токсичности и повышения эффективности – становятся обязательными в клинической практике.

*Наиболее значимые достижения последних лет.*

В ряде стран Западной Европы и Северной Америки удалось добиться сначала стабилизации, а затем и снижения смертности от наиболее часто встречающихся опухолей, включая рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желудка. Это связано как с полномасштабным внедрением национальных программ скрининга для раннего выявления опухолей, так и с разработкой и широким использованием современных средств лекарственной терапии (включая химиотерапию, иммунотерапию и биологическую, направленную на конкретные мишени, т.н. «таргетную» терапию). Так для рака молочной железы, по данным доклада EURO CARE-4, показатели пятилетней выживаемости за 10 лет они увеличились с 74 % до 83%. Несмотря на различия в уровнях заболеваемости в странах, уровни смертности одинаково низкие, что свидетельствует об эффективности схем ранней диагностики и лечения этой формы рака.

К значимым достижениям последних лет в области онкологических исследований следует также отнести успех клинических испытаний, подтвердивший эффективность относительно иммунотерапии онкологических заболеваний [Bloch O, Parsa AT., 2014]; онколитические свойства *Clostridium novyi* на модели опухоли мозга у крыс; технология редактирования генов CRISPR/Cas, обеспечивающая воздействия на заданные участки генома; создание ДНК-вакцины, нацеленной против опухолевого эндотелиального маркера TEM1 [Facciponte JG. et al., 2014].

### **Основные тренды**

Несмотря на положительную динамику, высокая распространенность онкопатологии в общей популяции в совокупности с относительно невысоким процентом излечившегося населения способствуют развитию следующих основных мировых трендов в этой области:

- поиск таргетных мишеней, выявленных с помощью биоинформационных подходов;
- разработка методов, позволяющих манипулировать на уровне генома индивида;
- улучшение иммуногенных свойств вакцин;

- развитие мультиплексных технологий по типу Luminexx MAP для геномных, транскриптомных, протеомных, метаболомных исследований;
- развитие баз данных, поисковых сервисов с акцентом на онкогенетику.

### *Состояние исследований в России*

#### *Основные направления исследований в России*

Отечественные ученые занимаются исследованиями как в области фундаментальной, так и клинической онкологии. Наиболее активно российские исследователи развивают следующие направления: программы ранней диагностики и скрининга онкологических болезней с помощью геномных, транскриптомных, метаболомных и других биологических маркеров, исследования в области микроРНК профилирования опухолей, разработку новых лекарств и вакцин для иммунотерапии опухолей, разработку новых радиофармпрепаратов для диагностики опухолей.

Помимо этого немало внимания уделяется разработке новых систем диагностики опухолевых процессов на основе циркулирующих клеток опухолей и различных диагностических тест-систем. Не менее актуальны исследования отечественных ученых в области создания систем таргетной доставки лекарств к опухолям, а также исследования, направленные на изучение молекулярных механизмов канцерогенеза и эпидемиологические исследования, которые позволяют увидеть объективную картину распространенности различных онкологических заболеваний на территории России.

#### *Имеющиеся достижения*

Российскими учеными и клиницистами достигнуты определенные успехи в области онкологии. Ведется активная работа по программам ранней диагностике и скринингу онкологических болезней, формированию групп риска на основе исследования микроРНК профиля, ДНК и циркулирующих опухолевых клеток в качестве маркеров онкологических заболеваний.

Развиваются современные технологии, которые позволяют получать огромные наборы данных о геноме, транскриптоме, метаболоме, протеоме, профиле мРНК. Выявлены неизвестные ранее закономерные изменения в содержании транскрипционных факторов NF-κB, HIF-1, ростового фактора VEGF и активности протеиназ, регулирующих их уровень, у больных с локализованным и диссеминированным раком почки. Коэффициент NF-κB p65/ p50, содержание VEGF и активность кальпаинов можно рассматривать в качестве потенциальных молекулярных критериев, ассоциированных с прогнозом течения заболевания [Спирина Л.В., 2014.]. В ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина разрабатываются иммунолипосомальные препараты для таргетного транспорта противоопухолевых субстанций [Зангиева М.Т., 2014].

В течение последнего десятилетия вызывают интерес в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии рака производные хлоринов. Российскими исследователями разработана стерически стабилизированная липосомальная лекарственная форма нового отечественного фотосенсибилизатора борхлорина для внутривенного введения [Дмитриева М.В., 2014]. Пошел в клинику отечественный противоопухолевый препарат из класса производных нитрозомочевины – лизомустин, рекомендованный для применения при меланоме кожи [Горбунова В.А., 2014].

Значительным результатом является уникальная разработка компании НПО «СибЭнзим» (г. Новосибирск), создавшей единственную в мире метилчувствительную рестриктазу, использование которой позволяет создавать диагностические тест-системы с высокой точностью выявляющие различные формы рака на ранних стадиях. В настоящее время идет валидация таких тест-систем совместно с НПО «Вектор» [СПИ ТП «Медицина будущего»].

#### ***Сопоставление с состоянием исследований в мире.***

Количество публикаций в области онкологии России<sup>11</sup> в базе Scopus за период с 1996 по 2013 г. составляет 1864 работы, США -142649, Германии- 28691, Бразилии -2895. Вклад России в глобальные исследования рака в период с 1996 по 2013 г. по индексу Хирша составляет 68, США- 491, Германии- 235, Бразилии -75.

Наиболее существенно Россия отстает в области фундаментальной онкологии и легочной патологии<sup>12</sup>.

#### ***Проблемы, анализ их причин, пути преодоления.***

Анализ данных продемонстрировал, что показатель активной выявляемости злокачественных новообразований в России остается низким, несмотря на некоторую положительную динамику. К одной из важных проблем в онкологии в нашей стране можно отнести раннюю диагностику онкологических заболеваний. Несмотря на рост диагностических возможностей, оснащенности медицинских учреждений высокоэффективным диагностическим оборудованием, развитие новых диагностических методик, доля активно выявленных больных и доля больных, заболевание у которых выявлено на ранней стадии опухолевого процесса, остаются достаточно низкими, особенно привизуальных опухолях [Состояние онкологической помощи..., 2014]. Например в России частота выявления поверхностной формы рака мочевого пузыря (I стадия) составляет 20–30 %, в то время как в зарубежных странах этот показатель достигает 80 %. При этом частота ошибок при определении стадии заболевания равняется

---

<sup>11</sup> SCImago Journal & Country Rank, 2014

<sup>12</sup> Интервью президента РАМН И. Дедова, 2013

73 %. Поэтому своевременная диагностика опухолей и лечение больных раком мочевого пузыря остаются актуальной проблемой отечественной современной онкологии [Аполихин О.И., 2010; Григорьев Е.Г., 2013]

За последние 10 лет на мировой рынок биомедицинских продуктов для онкологии (маркеров, тест-систем, лекарственных препаратов) не выведено ни одной российской разработки. В России практически нет отечественных исследований такого профиля, которые бы достигли этапа коммерциализации или были внедрены в медицинские стандарты.

Еще двумя важными проблемами являются: высокая стоимость расходных материалов и реактивов для выполнения исследований, а также сложности с их закупками за рубежом; в отсутствие в настоящее время специалистов области биоинформатики.

В качестве путей преодоления данных проблем можно отметить: 1) частично импортозамещение реактивов и расходных материалов за счет создания и развития отечественного рынка реактивов; 2) обучение специалистов, владеющих всеми необходимыми знаниями и навыками для анализа данных массивного параллельного секвенирования и глубокого секвенирования. Более того для широкого внедрения достижений результатов высокопропускных технологий, необходимо разработать клинические стандарты, создать алгоритмы диагностики и лечения, организовать аккредитованные лаборатории, обучить клинических специалистов.

В мировой практике на профилактику в онкологии выделяется 30 % финансовых средств, на лечение - 50 %, на реабилитацию - 20 %. В то же время в России из средств ОМС на профилактику расходуется 6 %, на лечение - 94 %, на реабилитацию - 0 %.

В современной системе здравоохранения России учреждения медико-социального профиля, оказывающие помощь больным с онкологическими заболеваниями, зачастую не способны осуществлять комплексную реабилитацию, неразвита система юридической, экономической и социальной поддержки данной категории больных

***Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем***

В рамках научной платформы «Онкология» научное сообщество совместно с Минздравом России, определи следующие перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения:

- разработка и внедрение в практику отечественных медицинских стандартов скрининга, диагностики и лечения ресурсоемких социально значимых злокачественных

новообразований с учетом результатов систематического анализа мировых и национальных многоцентровых исследований и стандартов;

- проведение эпидемиологических исследований, формирование и заполнение национального канцер-регистра злокачественных новообразований и создание привязанного к информационным ресурсам канцер-регистра, банка биологических образцов однотипно пролеченных больных;
- изучение молекулярных механизмов, обеспечивающих опухолевые клетки способностью избегать терапевтического действия современных лекарственных средств;
- проведение исследований по разработке и валидации современных биомедицинских перспективных методов скрининга и диагностики злокачественных опухолей, новых противоопухолевых препаратов, методик лучевого и хирургического лечения злокачественных новообразований, поиском перспективных мишеней для противоопухолевой терапии, разработкой методов персонализированного лечения.

Говоря о наиболее востребованных технологиях для онкологии можно утверждать, что очевидна потребность клинического внедрения **геномных, постгеномных, протеомных, клеточных, биоинженерных, биоимиджинговых и биоинформационных** технологий для эффективного принятия решений о назначении молекулярно-направленной терапии онкологических больных. Современные высокопроизводительные технологии позволяют проводить в одном образце оценку всех изменений генома на принципиально новом уровне (мутации, однонуклеотидные замены, перестройки, эпигенома (статус метилирования, поиск мишеней транскрипционных факторов, профилирование микроРНК и длинных некодирующих РНК), транскриптома (дифференциальная экспрессия генов, нарушения сплайсинга) и протеома (дифференциальная экспрессия на уровне белков, появление модификаций и др.). Эти результаты необходимы для понимания механизмов патогенеза заболеваний и для развития их диагностики и терапии, выявления сигнатур различных раков.

Для расшифровки механизмов патогенеза онкологических болезней крайне важным является применение **технологий исследований отдельных клеток** (single cell analysis), которые бурно развиваются в настоящее время в США и Европе и заключаются в идентификации изменения генома, эпигенома, транскриптома и протеома клеток на примере единичной клетки. Это направление крайне перспективно, так как позволяет идентифицировать более тонкие механизмы патогенеза, не выявляемые при исследовании нормальных тканей, включающих различные клеточные типы и даже опухолевых образцов. Более того, в пределах одной опухоли могут находиться несколько субклонов.

Поэтому необходимо более детально разрабатывать методы анализа единичных клеток, продвигать эти исследования в российские клинические центры.

Важным аспектом в хирургических манипуляциях по удалению опухолей является необходимость использования **роботизированной техники**, гарантирующей многие преимущества, включая мобильность, интуитивность управления, наличие широкого спектра степеней свободы роботических манипуляторов, отсутствие интенционного дрожания, комфортность расположения оперирующего хирурга. Хотя роботизированная хирургия еще находится в зачаточном состоянии, она уже смогла положительно зарекомендовать себя в тех направлениях, где обычная лапароскопическая техника была недостаточно применима. Необходимы оптимизация подходов и схем диспансеризации и профилактических мероприятий на основе эпидемиологического скрининга населения, работа с национальным регистром онкологических пациентов, учет популяционной специфики, объективных условий, связанных с наличием внутриопухолевой гетерогенности, а также организационно-технических возможностей.

Таким образом, в ближайшей перспективе требуется:

- создание новых методов диагностики онкологических заболеваний на основе мультиплексных молекулярных тестов;
- создание новых и повышение эффективности уже имеющихся лекарственных средств для терапии, в том числе таргетной онкологических заболеваний на основе анализа генетических и эпигенетических особенностей опухолевых клеток пациентов;
- тест-системы для анализа опухоли на чувствительность к терапии (химиотерапии, лечению онколитическими вирусами, таргетной терапии);
- молекулярные паспорта опухолей, позволяющих выбрать правильную стратегию терапии и оценить ее результативность;
- персонализация лечения онкологических заболеваний за счет создания молекулярных тестов для предсказания вероятности рецидива и ответа на различные схемы терапии;
- методические основы скрининга и профилактики рака среди здорового населения;
- снижение затрат на лечение онкологических заболеваний за счет персонализации методов лечения.

Все это внесет значимый вклад в совершенствование диагностики и лечения в онкологической практике.



### 2.3. Эндокринология

Эндокринология является узкой специализацией в медицине, занимается эндокринными железами и их секрецией – гормонами. Эндокринология в основном имеет две категории заболеваний: либо гиперсекрецию гормонов, либо наоборот их сниженное производство. Традиционно, терапия в эндокринологии направлена на подавление или повышение функций желез, которая с развитием научных исследований выходит за эти рамки. Несмотря на достижения эндокринологии, эта дисциплина требует значительных усилий в понимании фундаментальных механизмов формирования патологий и разработки инновационных методов лечения.

#### *Внешние драйверы развития направления в мире и России*

В области эндокринологии лежат многие нерешенные медицинские проблемы. Сахарный диабет сегодня является основной проблемой человечества - около 347 миллионов больных во всем мире [DanaeiG, 2011]. По оценкам, в 2010, как и в 2004 годах 3,4 миллиона человек умерли от последствий высокого содержания сахара в крови [Global health risks, 2009, 2011]. Более 80% случаев смерти от диабета происходит в странах с низким и средним уровнем дохода [Mathers CD, 2006]. Количество диабетиков растет и уже сегодня достигло масштабов эпидемии [Hu FB., 2011]. По прогнозам ВОЗ, в 2030 году эта патология станет седьмой по значимости причиной смерти.

Кроме того, в развитых странах проблема, связанная с высокой распространенностью ожирения только усиливается, внося существенный вклад в структуру расходов страховых компаний, несмотря на все усилия со стороны государства. Отсутствие комплексного понимания основных молекулярных механизмов ожирения, также как связанных с ним нарушений ведет за собой отсутствие эффективных профилактических и терапевтических стратегий.

По данным, представленным ведущим специалистом в РФ в области эндокринологии академиком РАН, Президентом Российской ассоциации эндокринологов И.И. Дедовым, распространенность диабета в Российской Федерации продолжает неуклонно расти. Сегодня, по данным специализированного Государственного регистра больных сахарным диабетом в РФ число пациентов с СД 1 типа составляет более 300 тыс. человек, а численность больных СД2 типа - 3 452 954 человек [Дедов И.И., 2013]. Однако, фактическая распространенность СД, в 3–4 раза выше, что было показано в результате реализации Национального проекта «Здоровье» и Общероссийского проекта «Диабет – узнай вовремя». Все это требует серьезных кадровых и финансовых ресурсов, нового программного обеспечения для формирования регистра, реального планирования

расходов на лекарственные средства, развития инновационных направлений в диагностике и лечении не только диабета, но и других эндокринологических болезней.

Остеопороз в РФ, как и во всем мире, представляет собой большую проблему, способствуя компрессионным переломам позвонков, приводящим к уменьшению роста и выраженному болевому синдрому. в среднем данная патология выявляется у 30,5–33,1% женщин и у 22,8–24,1% мужчин старше 50 лет, что составляет более 10 млн человек [Михайлов Е.Е., с соавт. 1997], а у каждой второй женщины в возрасте 50 лет и старше возникает перелом, связанный с нарушениями при остеопорозе в течение жизни [ICSI, 2005]. Предполагается, что к 2050 году в России от остеопороза будут страдать до 56% населения в возрасте более 50 лет [<http://www.gazeta.ru/science>].

### ***Состояние исследований в мире***

#### *Основные направления исследований*

Одним из важных направлений являются многочисленные полногеномные ассоциативные исследования, направленные на поиск генетических причин диабета, мета-анализы полногеномных ассоциативных исследований в различных популяциях [NgMaggie C.Y.etal., 2014]. К настоящему времени обнаружено порядка 40 генетических маркеров для сахарного диабета 2 типа [DIAGRAM Consortium, 2014].

Активно ведутся исследования, идентифицирующие причинные варианты развития моногенных форм сахарного диабета, так называемый «диабет молодых со взрослым началом» (maturity-onset diabetes of the young, MODY), характеризующийся моногенными дефектами функции  $\beta$ -клеток [NandithaA. etal., 2014; NegahdarM. etal., 2014]. Использование технологии экзомного секвенирования позволяет идентифицировать причинные мутации, например обнаружены дефекты в гене *GATA6*, представляющие наиболее общую причину панкреатического агенеза [Rubio-CabezasO, 2013]. Такие исследования позволяют понять механизм реализации патологического процесса и необходимы в клинической практики для постановки своевременного диагноза.

Геномные исследования служат толчком для создания новых лекарственных препаратов. Например было показано, что полиморфизм в гене *TCF7L2* опосредует терапевтический эффект аналогов глюкагоноподобного пептида-1 [Zimdahl H etal., 2014]. Гены *PPARG* и *KCNJ11* функционально связаны с мишенями для сахароснижающих препаратов: тиазолидиндионов и производных сульфонилмочевины [Kawaguchi-SuzukiM, 2013].

Также множество исследований посвящено изучению механизмов реализации LADA диабета (latent autoimmune diabetes in adults), который является промежуточным между диабетом 1 и 2 типа [Basile K J et al., 2014].

Кроме диабета существует ряд болезней обмена, для которых также идет поиск биологических маркеров, прежде всего для новорожденных, что является важной тенденцией современных исследований. Показано, что высокое употребление жиров во время беременности негативным образом сказывается на развитии болезней обмена веществ у потомства [Lin CL et al., 2014; Yokomizo H. et al., 2014]

При аутоиммунных патологиях щитовидной железы во-первых активно исследуются вопросы патогенетических механизмов [Nada AM, 2014; Durães C. et al., 2014]; во-вторых, особый интерес вызывает их высокая коморбидность с ожирением, в том числе опосредованном онкологическими и психическими причинами, [Degner D. et al., 2014; Novais JD. et al., 2014].

Область прикладных исследований в эндокринологии сфокусирована на разработке более совершенных методов диагностики, а также на создании устройств, мониторирующих уровень гормонов. Значительные усилия направлены на разработку методов выявления болезни на ранних стадиях её развития. Так на смену клиническим офтальмологическим методам диагностики ретинопатии, использование которых нередко позволяло выявлять только необратимые повреждения сосудов и сетчатки, приходят новые технологии, например, применение молекулярных зондов для визуализации VEGFR-2 [Sun D, 2014]. Сотрудниками London South Bank University (LSBU) разработано портативное устройство, позволяющее сканировать нарушения, вызывающие образования трофических язв, которые приводят к потере конечности у пациентов с диабетом [<http://www.lsbu.ac.uk/about-us/news>].

Различные полногеномные, транскриптомные, эпигеномные исследования позволили обнаружить более 50 генетических вариантов, влияющих на предрасположенность людей к ожирению; выявлены сотни генов с измененной транскрипционной активностью; отмечены различные эпигенетические изменения. Ожидается, что системные исследования, использующие методологию реконструкции сетей молекулярных взаимодействий, будут способствовать поиску и разработке новых терапевтических стратегий [Levian C, 2014].

В фокусе находятся разработки систем мониторинга и контроля уровня глюкозы, например в формате «искусственной поджелудочной железы» [Dassau E. et al., 2012]. Сегодня уже представлены результаты клинических испытаний работы «бионической поджелудочной железы» - портативного медицинского устройства, обеспечивающего в

автоматическом режиме поддержание нормального уровня инсулина и глюкоза в крови больных СД 1 типа. Во время испытаний «бионической поджелудочной железы» зафиксирован выраженный и безопасный эффект [RussellSJ et al., 2014].

В последние годы ведутся работы, предполагающие использование клеточных технологий, основанных на замещении  $\beta$ -клеток для лечения больных диабетом. Стволовые клетки могут быть потенциальным источником инсулин-продуцирующих клеток. Результаты показывают, что в качестве источника инсулин-продуцирующих клеток для аллогенной трансплантации могут выступать как эмбриональные, так и взрослые стволовые клетки [SchiesserJV et al., 2014]. В целом многие исследования сконцентрированы на вопросах, связанных с трансплантацией поджелудочной железы и печени [FridellJA et al., 2014; Nikeghbalian S.etal., 2014]. Компания Orgenesis подписала соглашение с MaSTherCell о масштабном производстве ген модифицированных инсулин-продуцирующих клеток [<http://www.orgenesis.com/>]. В ближайшее время на американском рынке появится ингаляционный инсулин сверхкороткого действия Афrezza (Afrezza) [<http://www.dddmag.com/news/2014/08/mannkind-sanofi-enter-deal-worth-925m>].

Замещающая гормональная терапия в эндокринологии часто приводила к хорошим результатам, например замещающая терапия гормона роста. Считается, что возрастные гормональные нарушения играют важную роль в старении и их коррекция сможет остановить или даже обратить вспять этот процесс [Gulcelik NE et al., 2013].

Высокая частота эндокринных нарушений, как у взрослых, так и у детей способствует развитию различных направлений исследований. Существующие на сегодняшний день технические решения делают доступным в эндокринологии широкий спектр терапевтических направлений. Геномные технологии по-прежнему остаются многообещающими для персонифицированной медицины, при этом позволяя делать акценты на профилактику болезней. Прослеживается тенденция в развитии систем для внелабораторной диагностики.

#### *Наиболее значимые достижения последних лет.*

Обзор мировых достижений в эндокринологии позволяет отметить клеточные технологии, опыт использования которых уже несет существенные прорывы в лечении сахарного диабета и других эндокринных нарушений

В основном, наиболее значимые достижения последних лет в эндокринологии сконцентрированы на поиске новых лекарственных мишеней, в качестве примера можно привести разработку экспериментального препарата для лечения сахарного диабета, представляющего собой комбинацию двух естественных гормонов,

оказывающих эффективный гликемический контроль с минимальным побочным воздействием [FinanB. et al., 2013].

Большие надежды связаны с проектом по разработке «искусственной поджелудочной железы» для терапии пациентов с СД 1 типа, спонсируемого Национальными институтами здоровья США, в настоящее время уже планируются масштабные многоцентровые клинические испытания устройства.

### ***Состояние исследований в России***

#### *Основные направления исследований в России*

Основные направления отечественных ученых в области эндокринологии сфокусированы на изучении генетических и гормональных механизмов развития заболеваний гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников, щитовидной и околощитовидных желез. Поиск новых биологических маркеров, прогнозирующих риск развития сахарного диабета и его осложнений, является приоритетным направлением в отечественной медицине. Начаты генетические исследования развития MODY и LADA диабета. Рассматривается влияние дефицита витамина D на множественные эндокринные нарушения, включая метаболический синдром, сахарный диабет, остеопороз. Особые акценты в исследованиях расставлены на изучении гормонально-активных опухолей гипофиза, надпочечников и их значимости в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Значительная доля отечественных исследований приходится на разработку способов диагностики, математических моделей эндокринной патологии на основе совокупности клинико-лабораторных, молекулярно-генетических показателей.

Разрабатываются новые методы восстановительного лечения больных эндокринологического профиля после консервативного и хирургического лечения. Осуществляется внедрение телемедицинских технологий в практику скрининговых и эпидемиологических популяционных исследований в эндокринологии, а также в систему непрерывного дистанционного образования и индивидуализированного дистанционного обучения.

#### *Имеющиеся достижения*

Отечественными исследователями достигнуты достаточно высокие результаты в области эндокринологии, используются новейшие технологии, включая внутрисосудистое УЗИ, «виртуальную гистологию», неинвазивную методику оценки немиелинизированных нервных волокон, оптическую когерентную томографию, полную визуализацию сосудов, гибридные сосудистые операции, додиализную трансплантацию почек с последующей полной реабилитацией пациентов и пр. [Дедов И.И., 2013].

К достижениям мирового уровня в области эндокринологии можно отнести результаты геномных исследований, показавших, что у детей с нарушениями в гене *PPARG* инсулинорезистентность способствует прогрессии от состояния нормальной толерантности к глюкозе до клинических проявлений диабета 2 типа [Dubinina IA, et al., 2014]. В других исследованиях показано, что склеростин является наиболее многообещающей терапевтической мишенью при глюкокортикоидном остеопорозе [Belaya ZE et al., 2013]. Установлено, что в российской популяции у здоровых женщин широко распространена недостаточность витамина D, которая коррелирует с высоким содержанием жира, уровнем глюкозы и снижением чувствительности к инсулину, поэтому дефицит витамина D может быть потенциальным фактором риска для ожирения и развития диабета 2 типа [Grineva EN et al., 2013]. Значительны исследования метаболического синдрома [Калашникова М.Ф. с соавт. 2014].

На основе молекулярно-генетических исследований, проведенных в ФГБУ Эндокринологический научный центр, установлены предрасполагающие и протективные гаплотипы в отношении развития диабета 1 типа, рассчитаны относительные риски развития заболевания в зависимости от носительства того или иного гаплотипа в РФ [Дедов И.И., 2013].

#### ***Сопоставление с состоянием исследований в мире.***

Количество публикаций российских ученых в области эндокринологии, диабета и метаболизма (Endocrinology, Diabetes and Metabolism)<sup>13</sup> в базе Scopus за период с 1996 по 2013 г. составляет 572 работы, США - 76295, Германии - 16741, Бразилии - 5316. Вклад России в глобальные исследования рака в период с 1996 по 2013 г. по индексу Хирша составляет 44, США - 374, Германии - 192, Бразилии - 88.

Несмотря на то, что отечественная наука достигла значительного прогресса в области эндокринологии, наблюдается отставание по многим направлениям.

#### ***Проблемы, анализ их причин. Пути преодоления.***

В настоящий момент отсутствуют исследования по распространенности моногенных форм диабета в российской популяции, единичны исследования, направленные на изучение генетических причин развития MODY и LADA диабета. Отсутствие развития данного направления обусловлено рядом технических и финансовых проблем, среди которых значительные затраты на реактивы и расходные материалы и отсутствие финансирования данного направления исследований.

Уделяется недостаточно внимания разработкам моделей риска развития сахарного диабета и его осложнений, остеопороза и ряда других патологий на основе генетических,

---

<sup>13</sup> SCImago Journal & Country Rank, 2014

биохимических данных, полученных для разных популяционных когорт, хотя имеется потенциал и наработки в этой области.

Все разработки прикладного характера для мониторинга глюкозы, подачи инсулина были выполнены исключительно за рубежом. Для дальнейшего развития отечественных разработок в области эндокринологии необходимо координированное действие между специалистами различных областей, включая клиницистов, научных сотрудников, инженеров, программистов.

***Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем***

В рамках научной платформы «Эндокринология» научное сообщество совместно с Минздравом России, определи следующие перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения в этой области:

- *Сахарный диабет:*
  - разработка методологии превентивных вмешательств при сердечно-сосудистых осложнениях сахарного диабета, являющихся ведущей причиной смертности больных;
  - изучение механизмов патологической пролиферации сосудов на глазном дне, ведущей к потере зрения, и разработка антипролиферативных методов лечения диабетической ретинопатии;
  - оценка прогностической значимости хронической болезни почек при сахарном диабете и ее влияния на выбор эффективной сахароснижающей терапии;
  - изучение механизмов генерализованного и ускоренного атерогенеза при сахарном диабете с разработкой тактики лечения и профилактики осложнений;
  - разработка инвазивных и неинвазивных методов лечения и профилактики синдрома диабетической стопы (в том числе с применением клеточных технологий) с целью уменьшения высоких и низких ампутаций конечностей;
  - разработка новых методов диагностики диабетической нейропатии, вносящей значительный негативный вклад в поражение сердечно-сосудистой системы;
- *Заболевания щитовидной железы:*
  - разработка и обеспечение функционирования системы профилактики, диагностики и лечения заболеваний, обусловленных дефицитом йода на территории Российской Федерации. Создание и координация деятельности специальной централизованной службы профилактики, диагностики и лечения йододефицитных

заболеваний в Российской Федерации в виде системы региональных центров профилактики и лечения йододефицитных заболеваний, действующих на базе эндокринологических диспансеров или лечебно-диагностических центров;

- разработка и внедрение стандартов популяционной, групповой и индивидуальной профилактики и лечения йододефицитных заболеваний;

- проведение эпидемиологических и фундаментальных исследований в области заболеваний, связанных с дефицитом йода.

- *Гормонально-активные опухоли эндокринной системы:*

- изучение генетических детерминант и молекулярных событий, определяющих варианты клинического течения и прогноз заболеваний при спорадических и наследственных видах опухолей;

- совершенствование методов диагностики гормон-продуцирующих опухолей, оценка потенциальной степени их злокачественности, профилактики возможных осложнений лечения и реабилитации больных с гормон-продуцирующими опухолями, в том числе разработка и внедрение высокотехнологичных методов лечения заболевания и его осложнений;

- создание отечественных кортикостероидов короткого и пролонгированного срока действия, противоопухолевых средств с технологией лабораторного фармакокинетического контроля их концентрации в крови;

- изучение молекулярно-генетических и гормональных основ в формировании остеопенического синдрома, в том числе ятрогенного в результате билиопанкреатического шунтирования с оценкой молекул основных сигнальных путей остеокластогенеза (RANK/RANKL/OPG) и остеобластогенеза (wnt-betacatenin сигнальный путь) с целью прогнозирования переломов и обоснования применения таргетной терапии остеопороза;

- *Ожирение:*

- проведение исследований, направленных на изучение геномных и постгеномных маркеров ожирения, морфогенеза жировой ткани, как эндокринного органа,

- исследование гипоталамо-гипофизарных и периферических механизмов контроля пищевого поведения

- *Детская эндокринология*

- разработка методов прогнозирования и лечения различных клинических, иммуногистохимических и молекулярных вариантов врожденного гиперинсулинизма у детей;



- исследование молекулярно-генетических основ врожденных эндокринных заболеваний у детей и подростков;
- разработка и использование геномных, постгеномных, протеомных и клеточных технологии в изучении механизмов развития сахарного диабета;
- разработка и внедрение в широкую практику инновационных подходов к диагностике и лечению различных форм нарушений формирования пола, преждевременного и задержанного полового развития (хромосомные, гонадные нарушения формирования пола, синдром резистентности к андрогенам и нарушение биосинтеза тестостерона, гипергонадотропный и гипогонадотропный гипогонадизм, гонадотропинзависимые и редкие моногенные (орфанные) периферические формы преждевременного полового развития

## **2.4. Педиатрия**

### ***Внешние драйверы развития направления в мире и России***

Важность педиатрии в современной медицине и современном обществе сегодня бесспорна. Здоровье детей и подростков - один из важнейших факторов государственной политики в сфере охраны здоровья и образования, национальной безопасности страны. Совершенно очевидно, что благополучие детей, их развитие, своевременное включение в жизнь государства определяет будущее любой страны. Чем выше качество профилактики, совершенней качество диагностики и лечения маленьких граждан – тем ниже риск смертности, инвалидизации, ухудшения показателей здоровья, социальной напряженности и экономической нестабильности. Свести до минимума, а в целом предотвратить подобные тенденции вообще - ключевая задача государственной политики.

Согласно рейтингу стран мира по уровню младенческой смертности, рассчитываемому ежегодно ООН, Россия занимает 64 место. США- 48, Германия -20, Бразилия -86.

Другим драйвером развития направления является последние достижения в области биомедицины, в частности повышение доступности геномики [Scientific Vision Workshop on Developmental Origins of Health and Disease, 2012

### ***Состояние исследований в мире***

#### ***Основные направления исследований***

Геномные исследования являются движущей силой для развития биомедицины, в том числе и педиатрии. В области моногенных болезней получено много новых результатов, которые активно внедряются в современное здравоохранение. Сегодня

доступны диагностикумы для тестирования более чем 2000 менделевских нарушений. Микробная геномика, определение ранее недиагностированных болезней, репродуктивная генетика/неонатальный скрининг, нанотехнологии для разработки таргетных лекарственных препаратов, диета и питание у детей, создание безопасных и обладающих широкими возможностями приборов – все это активно развивающиеся направления педиатрии.

Исследования микробиома приобретают особое значение при различных детских заболеваниях, для которых в качестве основного патогенетического фактора рассматриваются нарушения кишечного микробного баланса, например некротический энтероколит новорожденных, ожирение и другие воспалительные заболевания кишечника [ChoI, 2012]. Прогресс в понимании сложных взаимодействий геномных факторов хозяина и микробов, приводящих к аномальному воспалению, способствует развитию различных новых таргетных подходов к лечению [MalikT, 2012]. В настоящее время активно обсуждается трансплантация кишечного микробиома для лечения инфекции, а также других желудочно-кишечных болезней у детей, метаболического синдрома и неврологических нарушений [KellermayerR. 2013].

Использование геномных технологий для быстрой молекулярной диагностики и контроля инфекционных болезней становится все более важным для педиатрии [Relman DA. 2011]. Свою полезность они показали при серии вспышек серьезных болезней, в том числе эпидемии холеры на Гаити, вспышки кишечной палочки в Европе и вспышки смертельной лекарственно- устойчивой клебсиеллы в клиническом центре Национального института здоровья США [Chin CS, etal. 2011; RaskoDA, etal. 2011; SnitkinES, etal. 2012; LomanNJ, etal. 2013]. Сиквенс микробного генома используют для характеристики метициллин-резистентного золотистого стафилококка в отделении интенсивной терапии новорожденных; такие методы могут вскоре стать линией фронта эпидемиологических исследований [Koser CU, etal. 2012].

К другим аспектам современных исследований и достижений в педиатрии относится **диагностика редких заболеваний**. Хотя не все редкие болезни имеют наследственную основу, значительное число из них происходит в результате мутаций с в одном или нескольких генах. В настоящее время генетическая причина установлена для 0% из более чем 7000 менделевских заболеваний, хотя клиническое тестирование доступно далеко не для всех болезней [Lander ES. 2011].

Национальным институтом здоровья (США) в качестве приоритетной выбрана Программа по секвенированию и определению причин недиагностированных заболеваний

[Gahl WA, et al. 2012]. Внедрение секвенирования в педиатрическую практику позволило установить причину тяжелой умственной отсталости в 16% случаев [deLigt J et al. 2012].

**Геномика и здоровье новорожденных.** Генетическая идентификация большого числа моногенных заболеваний в сочетании с возможностью обнаружения генетических вариантов быстро и недорого в небольших образцах, открыла ряд возможных приложений геномики, имеющих отношение к здоровью новорожденных. Стало возможным неинвазивное тестирование анеуплоидий в пренатальный период, используя свободно циркулирующую фетальную ДНК в материнской крови [Committee opinion, 2012]. Вспомогательные репродуктивные технологии, включая предимплантационную генетическую диагностику с последующим отбором эмбрионов и их имплантацией, повышают вероятность благоприятного исхода беременности для супружеских пар с повышенным риском появления больного ребенка [Bodurtha J, 2012].

Прогресс в этой области будет ускорен благодаря созданию национальных и международных исследовательских консорциумов и центров, направленных на создание разнообразных и всеобъемлющих плацентарных био-репозиториях, включая базы данных и биобанки плацентарной ткани, пуповины, амниона, хориона и децидуальной оболочки на всех сроках беременности.

Почти для всех, кто родился в Соединенных Штатах, неонатальный скрининг обеспечивает первое знакомство с геномным тестированием. Универсальная скринирующая панель, рекомендованная Комитетом по надзору за наследственными заболеваниями у новорожденных и детей, включает анализ более 50 состояний, из которых большинство являются наследственными [Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children, 2012]. Традиционно, для скрининга новорожденных используют биохимическое тестирование на метаболиты, белки или ферментативную активность. В последнее время рассматривается также включение секвенирование следующего поколения в качестве инструмента неонатального скрининга. Основанием для интеграции совокупности технологий является то, что данные секвенирования могут дополнить биохимические результаты на универсальной панели скрининга новорожденных, способствуя тем самым выявлению причинно-следственных генетических вариантов, а также значительно повысит количество выявляемых состояний, обнаруженных до появления первых симптомов. Кроме того, данные секвенса, полученные у новорожденного, могут быть информативны для дальнейшей медицинской помощи в течение всей жизни индивидуума [Saunders CJ et al. 2012; Feero WG, 2014]. Повышение доступности геномики является одним из основных драйверов в педиатрии [Scientific Vision Workshop on Developmental Origins of Health and Disease, 2012]

Другой важный аспект педиатрии, изучению которого отводится значительное внимание во всем мире, относится к вопросам питания. Как известно, питание играет огромную роль в воздействии на последующий рост, развитие и здоровье младенцев и детей. Это воздействие начинается с беременности и продолжается до второго года рождения - или этот период часто называют 1000 дней. Ущерб, принесенный по причине плохого питания в течение первых 1000 дней, может быть масштабным и длительным, последствия которого трудно будет корректировать в дальнейшем. Таким образом, существует острая необходимость в разработке принципов для детской диетологии. В связи с этим несколько правительственных агентств США инициировали проект В-24, основной целью которых является разработка принципов питания для детей от рождения до 24 месяцев [RaitenDJ, et al., 2014].

В настоящее время существует много задач, касающихся разработки устройств для неонатальной и педиатрической помощи. Приборы и инструменты для педиатрии должны быть основаны на разумных принципах биоинженерии. Они также должны быть проверены на безопасность и точность. Для осуществления этого необходимо тесное сотрудничество между клиницистами и биоинженерами. Устройства могут быть связаны с развитием неинвазивных или малоинвазивных инструментов и мониторов, которые улучшают оценку, мониторинг и лечение новорожденных, младенцев и детей всех возрастов, необходимые как для контроля, так и использования в качестве инструментов интенсивной терапии. Одна из таких попыток - создание миинкубатора на солнечных батареях [Tran K et al., 2014].

Таким образом, развитие новых направлений в педиатрии связано с внедрением новых технологий, таких как геномика, микробиомные технологии и разработками новых вспомогательных приборов и оборудования, специализированных для детей.

#### ***Наиболее значимые достижения последних лет. развития.***

Исследования микробиома при различных детских заболеваниях, диагностика редких генетических заболеваний, метод CRISPR/Cas9-опосредованного геномного редактирования в качестве потенциального способа лечения миодистрофии Дюшена и других генетических расстройств - все это можно отнести к наиболее значимым достижениям последних лет, достигнутых в мировом научном сообществе в области педиатрии.

#### ***Тренды***

Наблюдается явная тенденция смещения к геномным исследованиям, что продиктовано прежде всего огромной проблемой установления причин и лечения редких

наследственных заболеваний, и микробиомным исследованиям как основного драйвера поиска патогенетических факторов различных детских болезней.

### ***Состояние исследований в России***

#### *Основные направления исследований в России*

Наиболее важные направления научных исследований в отечественной педиатрии сосредоточены на изучении гормонально-метаболических, иммунологических и молекулярно-генетических аспектов развития распространенных заболеваний, включая эндокринные нарушения (сахарный диабет, болезни щитовидной железы, нарушения роста, врожденные нарушения стероидогенеза, различных нарушений половой дифференцировки и полового развития, опухоли эндокринной системы, ожирение и метаболические нарушения), функциональные нарушения ЖКТ, аллергологические (аллергический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма) и иммунологические патологии (иммунодефициты, аутоиммунные нарушения), заболевания легочной и сердечно-сосудистой системы. Изучается влияние пренатальных, натальных и постнатальных факторов на состояние здоровья у детей.

Целый ряд исследовательских работ направлен на поиск наиболее эффективных точек приложения профилактических мероприятий, внедряются новые диагностические методики, нацеленные на минимальные проявления побочных эффектов. В центре внимания отечественных ученых вопросы вакцинопрофилактики.

Наряду с исследованиями различных аспектов болезней мультифакторной природы, многие исследования посвящены изучению редких орфанных болезней, благодаря которым уже получены некоторые перспективы в разработке законодательной базы и создании единого регистра, разработана тест-система для диагностики редких заболеваний.

Отечественными педиатрами активно рассматриваются вопросы грудного вскармливания, которое является самым важным постнатальным фактором метаболического и иммуногенного программирования здоровья младенца. Для решения ряда вопросов в этом направлении обсуждается возможность создания индивидуального «банка» грудного молока и правил хранения замороженного молока [Лукоянова О.Л. с соавт., 2014].

Ведутся исследования и разрабатываются новые стратегии лечения детей с хроническими иммуноопосредованными болезнями, включая ювенильный идиопатический артрит [Chistiakov DA et al., 2014], муковисцидоз [Капранов Н.И., 2013].

#### *Имеющиеся достижения*

Как и во всем мире, в нашей стране развиваются исследования, направленные на поиск новых мутаций, объясняющих причину развития многих не диагностированных наследственных нарушений и необходимых для верификации редких генетических диагнозов. Например, была выявлена мутация p.delKРQ 1505-1507 в гене *SCN5A* у членов одной семьи, имеющих различные комбинации наследственных нарушений ритма сердца, связанные с высоким риском внезапной сердечной смерти [Сабер С. с соавт. 2014]. Благодаря молекулярно-генетическим исследованиям пациентов с мукополисахаридозом Птипа (синдром Хантера), найдены новые мутации (p.Ser142Phe, p.Arg233Gly, p.Glu430\*, p.Leu360Tyrfs\*31), маркирующие выраженность симптомов [Chistiakov DA et al., 2014].

Для решения задач, связанных с ранней диагностикой заболеваний детей, нацеленных на максимальную точность и эффективность, и что немаловажно в педиатрии - отсутствие побочных эффектов, используются новые методики. Так, использование видеоколонокапсулы второго поколения, позволяющей диагностировать болезнь Крона тонкой и толстой кишки, лимфангиодисплазию подвздошной кишки, единичный полип ректосигмоидного перехода и диффузный полипоз толстой кишки, можно рассматривать в качестве скрининг-метода [Шавров А.А. с соавт., 2014].

#### *Сопоставление с состоянием исследований в мире.*

Количество публикаций российских ученых в области педиатрии, перинатологии и детского здоровья (Pediatrics, Perinatology and Child Health)<sup>14</sup> в базе Scopus за период с 1996 по 2013 г. составляет 265 работ, США -119811, Германии- 19921, Бразилии -5741. Вклад России в глобальные исследования в области педиатрии, перинатологии и детского здоровья в период с 1996 по 2013 г. по индексу Хирша составляет 27, США- 258, Германии- 111, Бразилии -55.

В РФ по направлению Педиатрия по некоторым направлениям наблюдается отставание фундаментальных и прикладных исследований от мирового уровня, в частности:

- Необходимо развитие диагностики расстройств аутистического спектра у детей [Новосёлова О.Г с соавт., 2014].
- Широкомасштабное использование геномных технологий способствует выявлению у пациентов мутаций, полиморфизмов, CNV, значительная доля из которых является новыми и неизученными с функциональной точки зрения. Для решения этой проблемы необходимы доступ к аннотирующим базам данных, комплексные

---

<sup>14</sup> SCImago Journal & Country Rank, 2014

биоинформационные и экспериментальные исследования, определяющие её действительную необходимость дальнейшего тестирования в клинической практике.

### ***Проблемы, анализ их причин. Пути преодоления.***

Наряду с достигнутыми успехами в области педиатрии отмечается ряд проблем и неудовлетворенных потребностей.

- Низкий уровень ранней выявляемости у детей новообразований указывает на малую эффективность организации специализированной помощи на этапе первичной диагностики [Писарева Л.Ф., 2013].

- В РФ в настоящее время существует высокая потребность в разработке устройств для неонатальной и педиатрической помощи, которая требует значительных междисциплинарных усилий со стороны врачей и инженеров.

- Для оптимизации исследований наследственных болезней необходима организация баз данных и биобанков в России с редко встречающимися синдромами.

- Развитие геномных технологий предполагает, что индивидуальные геномы будут включены в медицинскую практику в ближайшем будущем, поэтому необходима подготовка специалистов, в том числе педиатров, обладающих знаниями для интерпретации генетической информации и способных дать необходимую консультацию.

- Несовершенство законодательной базы остается насущной проблемой, тормозящей трансляцию многих современных достижений в практическое здравоохранение, в том числе и в области педиатрии. По словам акад. РАМН Баранов А.А., ведущего специалиста в педиатрии в РФ, выступающего с инициативой по разработке специального закона по охране здоровья детей и подростков: «Новый закон стал бы важной формой реализации конвенции о правах ребенка и означал бы признание государством того, что ребенок обладает не только фундаментальными правами и свободами человека, но и является объектом специальной защиты» [<http://xn--80adffaavxqag0a8f2c.xn--p1ai/moskva/person/aleksandr-baranov-aleksandrovich>].

### ***Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем***

В рамках научной платформы «Педиатрия» научное сообщество совместно с Минздравом России, определи следующие перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения:

- исследования по снижению смертности и инвалидности детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела;

- научное обоснование новых методов диагностики и лечения редких болезней;
- разработка и внедрение новых технологий лечения и реабилитации детей с прогрессирующими, инвалидизирующими и жизнеугрожающими болезнями;
- распознавание генетической подосновы различных болезней, поиск эффективных биомаркеров для ранней диагностики хронической инвалидизирующей патологии, степень ответа организма на применение различных фармакологических препаратов, в т.ч. полученных генно-инженерным путем, адекватность иммунного ответа на введение стандартных иммунобиологических препаратов у детей, родившихся преждевременно, создание автоматизированных комплексов для оценки когнитивных способностей ребенка и диагностикумов для верификации редких генетических диагнозов;
- разработка педиатрического портала - единой информационной системы научного планирования и регистрации результатов научных исследований в педиатрии, включая создание Национальной российской информационно-аналитической базы по учету детей, родившихся преждевременно, а также пациентов с редкими (орфанными) и с тяжелыми прогрессирующими инвалидизирующими и жизнеугрожающими болезнями, создание Национального педиатрического банка биообразцов.
- использование технологий создания новых биodeградируемых материалов, новых металлоконструкций, хирургического инструментария.

## **2.5. Неврология и нейронауки**

### ***Внешние драйверы развития направления в мире и России***

Проблема сосудистых заболеваний мозга продолжает относиться к разряду наиважнейших медикосоциальных проблем во всем мире. Согласно данным статистике, неврологические заболевания являются одними из первых по смертности, и первыми по уровню инвалидизации. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) умирает около 5 млн человек. В США ежегодно рождается 20 тыс. детей с умственной отсталостью, обусловленной хромосомными aberrациями, а небольшие дефекты той же этиологии имеют 14% всех новорожденных. По прогнозам ВОЗ, неврологические и психические заболевания по числу больных и финансовым затратам на лечение и реабилитацию в ближайшие 10 – 15 лет переместятся на первое место, опередив сердечно-сосудистую и онкологическую патологии. Генетическими дефектами обусловлено 40-45% выкидышей (20% из них



приходится на синдром Шерешевского-Тернера). Среди перинатально погибших плодов частота хромосомных аномалий составляет 6%.

Российские показатели на протяжении многих лет оставались одними из самых высоких в мире: по данным Росстата, в 2010 году от ЦВЗ умерло 372,2 тыс. человек. И только в 2011 году отмечена тенденция к снижению этого показателя (на 7,6%), около 20% из общего числа заболевших (80–90 тыс. человек) остаются тяжелыми инвалидами. Кроме того, в стране насчитывается не менее 1,5 млн. человек, страдающих хроническими формами ЦВЗ с исходом в сосудистую деменцию. Поэтому ситуацию можно в полной мере определить как чрезвычайную.

В настоящее время неврология и нейронауки активно развиваются, что позволяет приблизиться к пониманию функционирования нервной системы, а также возможных механизмов ее повреждения и восстановления. Понимание этих механизмов в свою очередь, способствует разработке и внедрению инновационных технологий диагностики и лечения заболеваний нервной системы.

#### *Состояние исследований в мире*

Сегодня исследования в области неврологии и нейронаук во всем мире посвящены как фундаментальным основам нейрофизиологии и психологии, так и изучению широкого круга наиболее распространенных заболеваний центральной и периферической нервной системы, имеющих высокую социальную значимость.

#### *Основные направления исследований*

Основными направлениями зарубежных исследований в области неврологии является изучение патогенеза нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона и Альцгеймера, а также демиелинизирующих патологий. Кроме того, зарубежные исследователи активно занимаются изучением сосудистых заболеваний головного мозга, эпилепсии, деменции и других когнитивных нарушений, а также заболеваний периферической нервной системы, болевых синдромов.

В области фундаментальных исследований по данным NCBI Pubmed основные усилия исследователей направлены на изучение молекулярных механизмов патогенеза этих заболеваний: роль воспаления, нарушение цитокиновой регуляции [Chao Y, 2014; Liu L, 2014]. Установлено, что центральную роль в патогенезе рассеянного склероза могут играть процессы, происходящие в аксональных митохондриях [Campbell GR, 2014]. Исследователи указывают на существенные различия между нейровоспалением при нейродегенеративных заболеваниях и воспалением при заболеваниях других органов и систем [Filiou MD, 2014]. Множество исследований посвящено изучению механизмов повреждения при сосудистых заболеваниях мозга [Walcott BP, 2014]. В частности,

изучается роль Toll-like рецепторов в процессе повреждения нейронов при ишемическом инсульте [Gesuete R, 2014], а также аутореактивность естественных киллеров при ишемическом повреждении нейронов [Gan Y, 2014]. Активно изучаются метаболические изменения при нейродегенеративных заболеваниях, ведется поиск биомаркеров для диагностики и молекулярных мишеней для лечения этих заболеваний [Duarte JM, 2013; <http://www.massgeneral.org>, 2014].

При изучении деменций основной акцент делается на патогенез и разработку новых методов лечения. Исследуется взаимосвязь серотонинергической дисфункции с генетическим полиморфизмом [Premi E, 2014]. Кроме того, изучается роль адипонектина и антидиабетического белка в патогенезе деменции с тельцами Льюи и болезни Паркинсона. Показано, что после терапии рекомбинантным адипонектином на ранних стадиях болезни у мышей значительно снизилась агрегация альфа-синуклеина, уменьшились двигательные расстройства. Это открытие может привести к разработке новых технологий для лечения деменции и болезни Паркинсона [Sekiyama K, 2014].

Исследователи занимаются проблемами психического здоровья, систематизации имеющихся знаний, изучением патогенеза психических отклонений. Результаты исследований указывают на существенную роль экологических, генетических и эпигенетических факторов в патогенезе шизофрении [Rivollier F, 2014]. Кроме того зарубежные исследователи изучают эпигенетические механизмы регуляции формирования и консолидации памяти [Jagome TJ, 2014]. Изучается половой диморфизм сайтов метилирования ДНК в клетках мозга. Было установлено, что в результате внутриутробного воздействия тестостерона на организм мыши в зрелом возрасте у этих же особей в 20 раз увеличено количество метилированных генов [Ghahramani NM, 2014].

Изучается дисфункция гиппокампа у пациентов с шизофренией, полученные результаты свидетельствуют об уменьшении их объема гиппокампа [Haukvik UK, 2014]. На сегодняшний день множество фундаментальных исследований посвящены нейрофизиологии и нейробиологии, ведется работа по исследованию механизмов памяти: устанавливается роль нейропластичности в формировании памяти, выявляются нейронные взаимосвязи [Middei S, 2014].

Исследуются нейрональные механизмы формирования страха боли [Gramsch C, 2014]. Проводятся исследования, посвященные изучению роли глиальных клеток в дифференцировке нейронов. Есть данные о том, что регуляция образования синапсов осуществляется астроцитами, путем секреции TGF- $\beta$  [Diniz LP, 2014]. Ряд исследований посвящен изучению половых различий строения и функционирования мозга. В частности

изучаются различия клинических проявлений заболеваний ЦНС, таких как рассеянный склероз и ишемический инсульт у мужских и женских организмов [Rahn EJ, 2014].

В области прикладных исследований особое внимание также уделяется разработке новых методов и принципов терапии нейродегенеративных заболеваний. Открытие белка альфа-синуклеина может стать прорывом в лечении болезни Паркинсона [<http://www.massgeneral.org>, 2014]. Ряд исследований посвящен изучению ятрогенного паркинсонизма: индукция паркинсонизма препаратами снотворного действия и блокаторами кальциевых каналов [Yang YW, 2014; Miguel R, 2014]. Разрабатываются методы ранней диагностики болезни Альцгеймера на основе масс-спектрометрического определения содержания  $\beta$ -амилоида в ликворе [Korecka M, 2014]. Кроме того, ведется поиск биомаркеров для диагностики и прогнозирования рассеянного склероза. В качестве перспективных биомаркеров могут быть использованы различные виды аутоантител [Fraussen J, 2014]. Многочисленные исследования посвящены изучению факторов риска нейродегенеративных и демиелинизирующих патологий и их систематизации. Активно исследуется генетическая предрасположенность, а также вклад экологических факторов [Lill CM, 2014; Reitz C, 2014].

Выявлена обратная взаимосвязь между онкологической заболеваемостью и распространенностью нейродегенеративных заболеваний [Driver JA, 2014]. Основной акцент в исследовании сосудистых заболеваний мозга делается на эпидемиологию [Sveinsson OA, 2014]. Активно обсуждается проблема разработки новых методов и принципов построения реабилитационного процесса, в особенности в ранний период восстановления после инсульта. Развиваются технологии клеточной терапии ишемического инсульта [Chen L, 2014]. Были подобраны несколько перспективных критериев для ранней диагностики амилоидной ангиопатии мозга [Greenberg SM, 2014]. Кроме того разрабатываются методы тромболитической терапии сосудистых заболеваний мозга [Ranta A, 2014]. Зарубежные исследователи не оставляют без внимания проблему эпилепсии. Показано, что лечение обструктивного апноэ во сне у пациентов с эпилепсией приводит к уменьшению количества парциальных припадков на 50 % по сравнению с пациентами без лечения апноэ во сне [Pornsriniyom D, 2014]. Разработан новый метод терапии пациентов с пиридоксин-зависимой эпилепсией вследствие дефекта гена ALDH7A1 с помощью L-аргинина [Mercimek-Mahmutoglu S, 2014]. Из растения *Solanum torvum* были выделены и идентифицированы новые стероидные гликозиды, обладающие противосудорожным эффектом [Challal S, 2014]. Ряд исследований посвящен эпидемиологии и взаимосвязи эпилепсии с другими заболеваниями [Prasad AN, 2014].

Были подобраны критерии раннего выявления эпилепсии резистентной к медикаментозной терапии [Huang L, 2014].

Множество исследований посвящено проблеме психических и эмоциональных расстройств. Изучается распространенность психических расстройств и факторы, предрасполагающие к этим заболеваниям [van der Westhuizen C, 2014]. Ряд исследований посвящен изучению шизофрении. Активно изучаются метаболические изменения при шизофрении: содержание в сыворотке мозгового нейротрофического фактора (BDNF), фолиевой кислоты, гомоцистеина [Song X, 2014]. Исследования в этой области позволят подобрать маркеры для ранней диагностики и прогнозирования тяжести заболевания.

#### *Наиболее значимые достижения последних лет*

За последние несколько лет были сделаны несколько удивительных открытий, которые можно отнести к наиболее значимым достижениям в области неврологии и нейронаук. Одним из таких открытий, по мнению discovery.com, является *нейропластичность*. **Нейропластичность** - это свойство человеческого мозга, заключающееся в возможности изменяться под действием опыта. Это открытие свидетельствует о гибкой регуляции функционирования и о широких компенсаторных возможностях мозга [<http://global.britannica.com>, 2014]. Еще одним важным достижением, по мнению журнала Nature, является **открытие нейрогенеза в зрелом возрасте**. Также одним из важнейших открытий является успешное перепрограммирование клеток кожи для создания стволовых клеток, из которых в последствие были созданы примитивные нейронные цепи [<http://theconnecto.me>, 2013]. Эти открытия могут послужить стимулом для развития регенеративной медицины мозга.

Результатом совместных усилий исследователей Массачусетского технологического института, вместе с другой командой из Института Макса Планка в Германии стало **описание коннектома** (всех взаимосвязей нейронной сети) из 950 нейронов сетчатки глаза мыши. Это достижение лишь один из первых этапов в полном описании коннектомов головного мозга [Helmstaedter M, 2014].

Одним из самых важных достижений стало **создание первого беспроводного интерфейса «мозг к мозгу»**. Эти результаты открывают возможности для передачи двигательных импульсов, воспоминаний и мыслей из мозга одного человека к мозгу другого человека или животного [Yoo SS, 2013]. Кроме того одним из самых интересных и перспективных достижений является **создание интерфейса «мозг-компьютер»**. В медицине это открытие создает возможность внедрения роботизированных протезов, управляемых с помощью электрической активности мозга [Grosse-Wentrup M, 2014].

#### *Основные тренды*

По информации Национального института неврологических расстройств и инсульта (США) развитие современной неврологии и нейронаук в мире идет в нескольких основных направлениях: нейрогенетика, нейронные цепи, изучение высших функций мозга и поведения, развитие нервной системы, нейропластичность и восстановление, разработка и внедрение интерфейсов типа «мозг-компьютер» и «мозг-мозг», разработка и внедрение новых методов терапии заболеваний нервной системы [Ang КК, 2014; <http://www.ninds.nih>, 2014].

В тренде создание интерфейсов типа «мозг-компьютер» и «мозг-мозг». Драйвером развития нейрокогнитивных исследований является рост вычислительной мощности компьютерной техники, развитие робототехники, создание роботизированных протезов и биочипов [Ang КК, 2014]. Еще одной тенденцией является развитие направления регенеративной медицины мозга. Драйвером, безусловно, послужило открытие нейропластичности, а также развитие клеточных технологий. Кроме того, развитием регенеративной медицины мозга движет перспективность этого направления для лечения многих социально-значимых заболеваний нервной системы [Regensburger M, 2014].

Новой тенденцией является активное развитие коннектомики. Двигателем прогресса в этой области является увеличение мощности вычислительной техники. Помимо этого развитию коннектомики способствуют успехи в выявлении новых ионных каналов и рецепторов нейромедиаторов, а также характеристика их структуры на атомном уровне. Многие препараты, которые в настоящее время используются для лечения неврологических расстройств, влияют на проведение импульсов или выброс нейромедиаторов. Каналы, синапсы и нейронные цепи, являются наиболее перспективными объектами для терапевтических прорывов в ближайшем будущем. Дальнейший анализ цепей нейронов спинного мозга важен для всех исследований в области регенеративной медицины и реабилитации [de Wit J, 2014].

В тренде также изучение нейродегенеративных заболеваний. Двигает прогрессом в этой области открытие белка альфа-синуклеина, которое открывает возможность для разработки новых технологий и методов лечения нейродегенеративных заболеваний [<http://www.massgeneral.org>, 2014].

В тренде сегодня и развитие нейрогенетики. Драйвером развития нейрогенетики является появление новых методов изучения генома и новых методов анализа полученной информации с помощью биоинформатики. Кроме того, прогресс нейрогенетики обусловлен тем, что генетический фактор вносит существенный вклад не только в формирование нервной системы, но и в патогенез большинства заболеваний нервной системы. Взаимодействие нескольких генов влияет на предрасположенность,

обуславливает прогрессирование и тяжесть наиболее распространенных заболеваний нервной системы [McCarroll SA, 2014].

Еще одним направлением, которым заинтересовано множество исследователей во всем мире является изучение высших мозговых функций: память, речь, мышление и т.д. Драйвером в развитии этого направления является появление новых методов визуализации головного мозга, таких как ПЭТ и фМРТ в реальном времени, что позволило изучать не только структуру, но и функциональную активность мозга [<http://www.ninds.nih>, 2014]. Помимо этого стимулом для изучения высших функций мозга послужило развитие методов геномики, протеомики и метаболомики.

### ***Состояние исследований в России***

#### *Основные направления исследований в России и имеющиеся достижения*

Основными наиболее важными научными направлениями в области клинической и экспериментальной неврологии в Российской Федерации являются инсульт и цереброваскулярные заболевания, демиелинизирующие заболевания, боль, включая головные боли и мигрень, нейродегенеративные заболевания, опухоли мозга, эпилепсия [Суслина З.А., 2012]. Множество исследований Российских ученых посвящено изучению фундаментальных основ структурно-функциональной организации мозга в норме и патологии. Успехи фундаментальных нейронаук обеспечили расширение технологических возможностей диагностики и лечения неврологических больных самого разного профиля.

Достижения в области отечественной неврологии и нейронаук в области фундаментальных исследований по данным NCBI Pubmed связаны с изучением биохимической взаимосвязи между нейронами головного мозга. Было установлено, что моноэнзиматические нейроны, в которых экспрессируются тирозингидроксилаза или триптофандекарбоксилаза в кооперации могут синтезировать дофамин [Ugrumov M, 2014]. Кроме того, изучается влияние гормонов щитовидной железы на нервную систему. В частности были получены данные о том, что 3,5-дйодтиронин обладает антидепрессивным эффектом, а экспрессия генов, продукты которых, отвечают за регуляцию гормонов щитовидной железы в клетках гиппокампа, увеличивается при резистентности к стресс-индуцированному депрессивному синдрому [Markova N, 2013].

Российские исследователи активно изучают молекулярные механизмы взаимосвязи травм головы с болезнью Альцгеймера. Установлено, что иммунизация мыши с бульбэктомией при помощи клеточного прионного белка или антител, специфичных к этому белку приводит к снижению дефицита пространственной памяти и уменьшению содержания  $\beta$ -амилоида в клетках головного мозга [Bobkova NV, 2014]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что ключевую роль в патогенезе болезни

Паркинсона и болезни Альцгеймера может играть дисбаланс ионов цинка и меди [Stelmashook EV, 2014]. Молекулярно-генетические исследования также вносят большой вклад в изучение патогенеза заболеваний. В результате анализа транскриптома периферической крови у пациентов с пресимптоматической стадией болезни Паркинсона было выявлено изменение содержания транскриптов, связанных с функционированием иммунной системы и клеточного транспорта [Alieva AK, 2014]. Совместно с зарубежными коллегами наши специалисты работают над описанием молекулярных механизмов патогенеза рассеянного склероза [Kotelnikova E, 2014]. Исследователи из Новосибирска изучают взаимодействия между нервной и иммунной системами при каталепсии. Показано, что бактериальный липополисахарид оказывает каталептогенное действие при участии серотониновой системы мозга [Bazhenova EY, 2013].

Исследуется процесс обучения и памяти. Установлено, что экспрессия c-Fos в нейронах коры головного мозга крыс при переобучении зависит от количества предыдущих тренировок [Svarnik OE, 2013]. Исследуется биоэнергетика мозга. Было установлено, что синтез АТФ в эмбриональных нейронах преимущественно гликолитический, а синтез АТФ в митохондриях незначителен [Surin AM, 2013].

В области прикладных исследований отечественные исследователи активно занимаются вопросами регенеративной медицины. Установлено, что протеин С защищает нейроны от смерти в очаге ишемии, увеличивая количество глиоцитов, и способствуя созданию новых технологий естественной стимуляции компенсаторных и репаративных процессов в ЦНС [Khudoerkov RM, 2014]. Были получены данные о нейропротективном и нейрорегенеративном эффекте фактора роста GK-2 в модельном эксперименте открытой фокальной травмы сенсомоторной коры головного мозга крыс [Stelmashook EV, 2014].

Не остается без внимания феномен нейропластичности. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что в активизации механизмов нейропластичности ЦНС важную роль играют различные методы восстановительной терапии. Среди таких методов биоуправление с обратной связью, методы бимануальной координации движений, различные модификации нейромышечной электростимуляции, транскраниальная магнитная стимуляция, методика форсированной тренировки, системы компьютеризированных роботов-ортезов для конечностей, которые обеспечивают пассивные движения в них, полностью имитирующие естественные движения, программы компьютерных стимуляторов виртуальной реальности [Суслина З.А., 2012]. Российские исследователи активно занимаются созданием интерфейса мозг-компьютер для контроля экзоскелета с целью реабилитации пациентов после травм [Frolov AA, 2013]. Ведется поиск маркеров и критериев для ранней диагностики

неврологических заболеваний. Было обнаружено, что альфа и тета аномалии ЭЭГ могут быть ранними критериями доклинической диагностики болезни Хантингтона [Ponomareva N, 2014]. Изучается эффективность инфузионных препаратов нормализующих кислотно-щелочной баланс и реологические свойства крови в терапии неврологических расстройств. Был протестирован препарат реосорбилакт, результаты свидетельствуют о значительном терапевтическом действии этого препарата на пациентов с ишемией головного мозга и пациентов с диабетической нейропатией [Zhivolupov SA, 2013]. Ведется разработка новых методов терапии болезни Альцгеймера. Было установлено, что производное пластохинона SkQ1 подавляет окислительное повреждение синапсов между нейронами гиппокампа вызванное  $\beta$ -амилоидом и, тем самым, нормализует когнитивные функции. SkQ1 в перспективе может быть использован для лечения ранней стадии болезни Альцгеймера [Karaу NA, 2013].

В Научном центре неврологии РАМН был реализован проект генная терапия бокового амиотрофического склероза (БАС). На первом этапе работы была показана эффективность введения генов VEGF и ANG у трансгенных мышей с моделью БАС. В настоящее время продолжается клиническая фаза исследования на 58 пациентах с БАС [<http://www.neurology.ru>, 2013]. Крупным достижением в клинической неврологии стало внедрение ряда новейших технологий лечения нейродегенеративных заболеваний. К таким технологиям относятся интрадуоденальное введение леводопы при болезни Паркинсона и интратекальное введение миорелаксантов при спастичности с использованием специальных помп-систем, разнообразные методики магнитной и электрической нейромодуляции, все более широкое применение денервации мышц с помощью ботулинического токсина при дистонических, спастических и вегетативных нарушениях [Суслина З.А., 2012].

#### ***Сопоставление с состоянием исследований в мире***

При сопоставлении состояния мировых и Российских исследований в области неврологии и нейронаук можно констатировать, что направления Российских исследований в целом соответствуют основным мировым направлениям и тенденциям. Однако количество публикаций российских ученых в области нейронауки <sup>15</sup> в базе Scopus за период с 1996 по 2013 г. составляет 6478 работы, США -305021, Германии- 76155, Бразилии -18944. Вклад России в глобальные исследования области нейронаук в период с 1996 по 2013 г. по индексу Хирша составляет 86, США- 552, Германии- 315, Бразилии -124.

---

<sup>15</sup> SCImago Journal & Country Rank, 2014



В области неврологии за период с 1996 по 2013 ситуация похожая: Россия -70 работ; США -28283, Германии- 8616, Бразилии -1337. Вклад России в глобальные исследования области неврологии в период с 1996 по 2013 г. по индексу Хирша составляет 18, США- 227, Германии- 130, Бразилии -54.

В области прикладных и клинических исследований как зарубежные, так и отечественные исследователи особое внимание уделяют области регенеративной медицины нервной системы и реабилитации неврологических больных. Стоит отметить, что зарубежные ученые занимаются преимущественно проблемами нейродегенеративных патологий, заболеваемость которыми растет в связи со старением населения развитых стран. В то же время приоритетным направлением отечественной неврологии является изучение цереброваскулярных заболеваний, что, обусловлено высокой заболеваемостью среди населения Российской Федерации. При помощи метаболомных и протеомных исследований ведется поиск биомаркеров и критериев ранней диагностики социально-значимых заболеваний нервной системы.

На основе клеточных технологий разрабатываются новые методы лечения и реабилитации пациентов с цереброваскулярными патологиями. С помощью новейших методов анализа генома изучается вклад генетической компоненты в развитие неврологических расстройств, ведется поиск генов, которые обуславливают предрасположенность к различным заболеваниям нервной системы. Российские исследователи не отстают от зарубежных в области разработки интерфейсов типа мозг-компьютер. Роботы-ортезы для конечностей, управляемые компьютером, позволяют существенно ускорить двигательную реабилитацию пациентов с неврологическими расстройствами. Зарубежные исследователи, однако, существенно опережают Российских в области разработки интерфейсов типа мозг-мозг.

Активно изучается взаимосвязь неврологических расстройств с заболеваниями других систем организма. Помимо этого во всем мире активно проводится мониторинг неврологической заболеваемости. При этом многоцентровые эпидемиологические исследования в России ограничены.

В области фундаментальных нейронаук российские исследования также идут преимущественно в одном направлении с зарубежными. Множество исследований посвящено изучению патогенеза различных заболеваний нервной системы. Активно изучается вклад нейровоспаления. Исследуются функции и роль клеток глии в развитии нейронов и межнейронных связей. Изучается нейропластичность и способы ее активации с целью репарации повреждений нервной системы. Исследователи занимаются изучением фундаментальных основ нейрофизиологии, изучают ранний и поздний

нейрогенез, а также особенности метаболизма нервных клеток. Также исследователи не оставляют без внимания проблемы биохимии и биоэнергетики мозга. Много внимания уделяется исследованию высших церебральных функций. Как зарубежные, так и отечественные ученые изучают механизмы памяти, обучения и речи. Кроме того, во всем мире активно исследуется гуморальная регуляция развития и функционирования ЦНС. Однако, в отличие от отечественных ученых, западные исследователи уделяют больше внимания изучению половых различиям строения и функционирования нервной системы. Зарубежные исследователи активно занимаются вопросами нейропсихологии. Помимо этого, зарубежные ученые, в отличие от отечественных, активно развивают коннектомику, что позволит описать структуру связей между нейронами и лучше понять как функционирует ЦНС. Стоит также отметить, что различные направления исследований развиты не одинаково.

Таким образом, представленные примеры демонстрируют, что российская неврология и нейронауки идут в одном направлении с мировой нейронаукой. Во многих областях отечественные нейронауки прочно занимают ведущие позиции и имеют хорошие перспективы для развития. Однако есть области, в которых исследования российских ученых существенно отстают от зарубежных.

#### ***Проблемы, анализ их причин***

Несмотря на то, что нейронауки сегодня активно развиваются, существует несколько глобальных нерешенных проблем:

- **Проблема высокой стоимости и ресурсоемкости нейронаук** и неврологии, обусловленная в первую очередь высокой сложностью задач: сложнейшие эксперименты, выполнять которые должны многопрофильные специалисты, с использованием современной медицинской исследовательской аппаратуры [Gustavsson A, 2011].

- **Проблема вовлечения бизнеса в реализацию исследовательских проектов** в области нейронаук, связанная с со значительной фундаментальной составляющей. В связи с тем, что бизнес слабо поддерживает нейронауки темп создания новых технологий невысок [Gustavsson A, 2011], и это общемировой тренд.

- **Проблема фрагментированности результатов** фундаментальных исследований, что затрудняет их использование для создания новых технологий.

- **Проблема ограниченности экспериментальных возможностей**, обусловленная невозможностью использования в экспериментах некоторых животных и человека по этическим соображениям [Cuntz H, 2012]. Эксперименты на животных технически сложны, кроме того, аппаратура для проведения таких экспериментов стоит дорого.

Помимо этого на сегодняшний день не хватает методов нейровизуализации, которые позволяли бы исследовать структуру и функции мозга в реальном времени [Hill SL, 2012].

- **Проблема интерпретации результатов экспериментов** на животных, экстраполяции результатов исследований от животных к человеку. В различных экспериментах для изучения различных областей мозга используют разных животных, что препятствует описанию единой картины различных областей мозга, а также не позволяет связать различные уровни организации мозга [Markram H, 2013].

- **Проблема коммуникации между учеными** из разных областей науки, между учеными и клиницистами. Не смотря на попытки создания крупных платформ, которые занимались бы решением общих проблем, нейронаука сегодня все еще состоит из множества разрозненных дисциплин, и, как следствие, обмен технологиями, данными и инструментами между ними серьезно затруднен [Abbott A, 2011].

### ***Пути преодоления***

Пути решения проблемы высокой ресурсоемкости- замещение дорогостоящих технологий и разработка новых более дешевых аналоговых технологий. Вовлечение в сферу нейронаук новых инвесторов. Развитие компьютерного моделирования процессов, происходящих в нервной системе в норме и патологии. Замена высокоорганизованных экспериментальных животных на животных с более низкой организацией.

Путем решения проблемы вовлечения бизнеса в нейронауку может быть создание широких международных консорциумов, с вовлечением бизнес-партнеров и мониторинг бизнес сферы с целью выявления бизнес-потребностей.

Для решения проблемы разобщенности знаний в области неврологии и нейронаук необходимо создать базу данных, которая содержала бы результаты всех исследований в области неврологии и нейронаук и обеспечить свободный доступ исследователей к данным из этой базы.

Методом решения проблемы ограниченности экспериментального поля может быть замена экспериментальных методов исследования на компьютерное моделирование, развитие неинвазивных технологий нейровизуализации, что позволит проводить дополнительные исследования на людях без вреда для их организма. А также, развитие прогностических методов, которые позволяют предсказывать данные и результаты экспериментов на животных без самих экспериментов, путем оценки наиболее доступных характеристик нервной системы (морфологические, электрохимические, генетические и другие характеристики).

Решением проблемы интерпретации результатов является создание в единой базе нейробиологических данных своеобразных «лестниц данных», которые должны

представлять из себя набор показателей, позволяющих переходить от результатов одних исследований, к результатам других: между исследованиями на разных видах животных, а также между исследованиями различных областей и уровней организации мозга.

Пути решения проблемы коммуникации между учеными - создание исследовательских центров с мультидисциплинарными командами специалистов, которые будут работать над проблемами неврологии и нейронаук. Регулярное проведение международных форумов и конференций с участием ведущих ученых в соответствующей научной дисциплине.

***Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем***

В рамках научной платформы «Неврология» научное сообщество совместно с Минздравом России, определи следующие перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения:

- разработка методов нейропротекции (в том числе превентивной) при острой ишемии мозга и хронических прогрессирующих заболеваниях центральной нервной системы;
- разработка научных основ клеточных технологий, ориентированных на решение проблемы нейротрансплантации;
- изучение функциональной геномики и протеомики моногенных и мультифакториальных заболеваний нервной системы, управление экспрессией генов и генная терапия;
- решение проблемы адресной доставки лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер с использованием наноструктурных носителей;
- создание новых технологий восстановления утраченных функций нервной системы на основе разнообразных интерфейсов: мозг – компьютер, роботизированных устройств;
- внедрение принципов фармакогенетики при заболеваниях нервной системы;
- разработка новых экспериментальных моделей заболеваний нервной системы (в том числе на трансгенных животных и культурах клеток и тканей);
- дальнейшее развитие прижизненных методов визуализации структуры, метаболизма, кровотока и картирования функций мозга;
- разработка новых технологий диагностики и лечения в нейрохирургии

Прогрессу неврологии и нейронаук в Российской Федерации может способствовать развитие новых технологий, благодаря которым удастся получить принципиально новые данные о функционировании различных систем мозга:

## **2.6. Психиатрия и зависимости**

### ***Внешние драйверы развития направления в мире и России***

По оценкам Национального института психического здоровья (США) 2,4 млн американцев в возрасте старше 18 лет страдают от шизофрении, а частота биполярного расстройства составляет 5,7 млн, затрагивая 2,6% всей популяции США [<http://www.nimh.nih.gov/>].

Высокая распространенность различных психических зависимостей во всем мире, напрямую связанная с деструктивным, саморазрушающим поведением, обуславливает необходимость исследования данного предмета для разработки дальнейших стратегий и профилактических мероприятий. От декларативного признания необходимости профилактики общество перешло к активным действиям. Реализуются различные программы, в том числе государственные, и негосударственные, основанные на повышении культурной адаптации населения, на информировании о вреде употребления психоактивных веществ, разрабатываются различные психологические техники [BaydalaL et al., 2014; BavarianN. et al., 2014; WymanPA., 2014].

Отсутствие лечения больных алкоголизмом поражает, учитывая массивные негативные последствия алкоголизма для общества. Помимо прочего разрушительного влияния алкоголизм способствует развитию рака, болезни печени, возникновению инсультов и сердечных приступов. В России зарегистрировано более 3 млн. наркологических больных с опережающим ростом больных среди женщин (на 8,3% за последние 5 лет). 82,2% зарегистрированных – это больные алкоголизмом, 16,6% – больные наркоманией, среди которых лица с опиоидной зависимостью составляют 87,5%.

Глобальный вызов, связанный с распространением психических болезней во всем мире способствует развитию геномных исследований, тем самым способствуя открытию новых лекарственных мишеней и персонифицированному подходу к лечению пациента.

### ***Состояние исследований в мире***

#### ***Основные направления исследований***

Основные исследования в области психиатрии сосредоточены на исследовании шизофрении, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, аутизма, а также различных психических зависимостей, поскольку именно эти заболевания широко распространены в популяции человека и затраты,

связанные с их лечением, чрезвычайно высоки. Ранее была выдвинута гипотеза о ключевой биологической причине шизофрении как «болезни синапсов», предполагая значительные нарушения, связанные с функцией синапсов [MirnicsK, et al., 2001]. Однако только недавно было экспериментально показано с использованием индуцированных плюрипотентных клеток, что мутация в гене *DISC1* нарушает экспрессию многих генов, влияющих на функцию синапсов [Wen Z. et al., 2014].

Психиатрические болезни – гетерогенные психиатрические расстройства, в патогенез которых вовлечены различные нейротрансмиттерные системы. За последние годы сделаны весомые шаги вперед в понимании нейробиохимии таких болезней.

В фокусе исследований также работы, обусловленные необходимостью определять, контролировать и манипулировать патологическим процессом мозга, требующие возможность экспериментального доступа, как к отдельным клеткам, так и группам взаимодействующих клеток в сети. Развитие таких инструментов будет способствовать молекулярному анализу различных типов клеток, прогрессу в отображении нейронов, в познании динамики нейронов. В этом направлении запущены амбициозные как по стоимости, так и задачам, проекты, в том числе Systems-based neurotechnology for emerging therapies (SUBNETS), сосредоточенный на разработке стратегии лечения пациентов с психическими расстройствами и зависимостями в основе которой лежит оценка функционирования нейронных сетей у человека, а также использование исключительно важного свойства нейропластичности для корректировки функции мозга [[http://www.darpa.mil/Our\\_Work/BTO/](http://www.darpa.mil/Our_Work/BTO/)]. В центре внимания нейробиологического мегапроекта BRAIN, стоимость которого оценивается в \$4,5 млрд. (из них \$110 млн. уже выделено) лежит изучение коллективной активности миллионов клеток, что станет ключом к пониманию многих болезней нервной системы [<http://www.nih.gov/science/brain/2025/>].

Прорывным исследованием можно назвать работу нейробиологов (Allen Institute for Brain Science), которые впервые создали детальный атлас развивающегося мозга человека (Brain Span Atlas) [MillerJA. et al., 2014], а также атлас всех проводящих путей в мозге мыши (Allen Mouse Brain Connectivity Atlas) [Oh SW et al., 2014]. Этот материал является важнейшим звеном в понимании, как устроены структуры мозга и как они связаны между собой.

Активно изучается возможность использования неинвазивного метода транскраниальной магнитной стимуляции как способа лечения болезней, связанных с нарушениями процессов головного мозга. Недавно было выполнено исследование,

оценившее улучшение памяти на 20-25% после транскраниальной стимуляции [WangJ.X. et al., 2014; KozyrevV. et al., 2014].

Мировые исследования в области психиатрии нацелены на партнерство между различными центрами, в том числе и российскими. Недавно были представлены данные мета-анализа полногеномных ассоциативных исследований шизофрении, выполненного в результате международной, мультидисциплинарной коллаборации. В результате анализа ДНК порядка 37 тысяч образцов пациентов с шизофренией европейского и азиатского происхождения были зарегистрированы 108 генов, ассоциированных с болезнью, которые прежде всего связаны с функциями нейронов и синапсов. Найденные гены отвечают за синаптическую пластичность, необходимую для обучения и памяти, а также за работу ионных кальциевых каналов, вовлеченных в передачу нервных сигналов. В числе прочих найдена связь между шизофренией и геном рецептора нейромедиатора дофамина (DRD2), а также генами, вовлеченными в метаболизм нейромедиатора глутамата. Среди ассоциированных с шизофренией генов выявлены гены иммунного ответа, что свидетельствует о важной роли иммунной системы в реализации заболевания [Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014].

Изучается влияние не только отдельных генетических факторов, но и рассматриваются концепции ген-ген и ген-среда взаимодействий [BelskyDW. et al., 2014; ChenLS, 2014].

Национальный институт по злоупотреблению алкоголем и алкоголизму (NIAAA) планирует начать с 2015 года клиническое испытание препарата габапентин, который в настоящее время широко используется для лечения эпилепсии. Будучи безопасным, эффективным и хорошо переносимым препаратом, предполагается, что габапентин способен в перспективе использоваться в лечении алкогольной зависимости [<http://www.niaaa.nih.gov/>].

Большая доля мировых работ посвящена вопросам ассоциации болезней в психиатрии [AssiesJ. et al., 2014; BotAG. et al., 2014]. Отмечается высокая связь шизофрении с гипертонзией (48.8%), наркотической зависимостью (39.1%) и диабетом (28.4%), что значительно повышает затраты на лечение [Lafeuille MH et al., 2014]. Наряду с исследованиями, связанными с поиском причин коморбидности на уровне генома, транскриптома, эпигенома, значительные усилия направлены на уменьшение выраженности симптомов заболевания, достижение ремиссии, улучшение состояния пациента, восстановление его психосоциального и профессионального функционирования.

Ранняя диагностика психических нарушений находится в центре внимания исследователей всего мира. Известно, что чаще всего диагноз аутизма выявляется приблизительно к 2-3 годам. Последние исследования показывают возможность определения диагноза в течение первого года жизни ребёнка, используя дефицит зрительного контакта в качестве диагностического признака [JonesW, 2014].

#### *Наиболее значимые достижения последних лет.*

Наиболее значимыми достижениями последних лет можно с уверенностью назвать создание атласа всех проводящих путей в мозге мыши (AllenMouseBrainConnectivityAtlas), а также детальный атлас мозга человека (BrainSpanAtlas). В развитии направления психиатрии прослеживается тенденция на геномный уровень исследований, что вызвано знаниями о высокой доле наследственной компоненты в развитии психических болезней.

#### **Основные тренды**

Одним из основных трендов в психиатрии является использование клеточных технологий, базирующихся на применении различных видов клеточных препаратов, для преодоления сложившейся неблагоприятной ситуации.

Кроме того, в мировой психиатрии за последнее три десятилетия произошел существенный прорыв в области нейрохимии и психофармакологии депрессий и биполярных расстройств, существенно расширились возможности применения новых поколений антидепрессантов за счет их высокой эффективности, минимизации побочных эффектов и возможности комбинации с другими препаратами, в частности используемых при лечении соматических заболеваний

#### **Состояние исследований в России**

##### *Основные направления исследований в России*

Российскими учеными активно развиваются геномные, протеомные направления исследований, связанные, прежде всего с профилактикой и ранней диагностикой, разрабатываются новые методики и способы лечения психиатрических заболеваний.

##### *Имеющиеся достижения*

По словам директора Санкт-Петербургского НИИ психоневрологического института им. В.М. Бехтерева профессора Н. Г. Незнанова, за последние годы в лечении психических заболеваний произошли значительные изменения, которые сейчас во многом приближены к стандартам соматической медицины и призваны обеспечить полную сохранность социальных функций пациента. Впечатляющих результатов удалось достичь благодаря появлению новых классов лекарственных средств, обладающих достаточной эффективностью и безопасностью, сочетанию социально реабилитационных и психотерапевтических методик, внедрению новых методов амбулаторного ведения



больных [Незнанов Н.Г., 2013]. Большое значение отводится исследованиям ранней диагностики различных психических состояний. Разрабатываются технологии тестирования эффективности терапии путем проведения клинических и иммунологических исследований [Краснов В.Н. и др., 2012].

Малоэффективная терапия пациентов, страдающих обсессивно-компульсивными расстройствами и затяжными депрессивными состояниями, инициировала применение принципиально новых методов лечения таких больных с использованием аутологичных мезенхимальных стволовых клеток [<http://www.trtn.net/science/cli/medikam.php>]. В современных условиях все чаще обсуждаются возможности методики циклической транскраниальной магнитной стимуляции для лечения различных психических состояний [Масленников Н.В. и др., 2013].

Потенциальное преимущество современного этапа развития психиатрии обуславливает появление нового поколения психотропных средств, обладающих качественно более высокой эффективностью и переносимостью. Использование современных атипичных антипсихотиков пролонгированного действия во многих случаях позволяет достичь состояния ремиссии и продлить период полноценного социального функционирования пациентов с шизофренией. Кроме того, длительно действующие препараты позволяют снизить риск рецидива заболевания. Увеличение числа пациентов в ремиссии естественным образом снижает число больных, нуждающихся в госпитализации, что уменьшает общие расходы на лечение шизофрении.

Острая проблема, связанная с фармакорезистентностью эпилепсии, инициирует поиск альтернативных малоинвазивных методов лечения, одним из которых является метод соматической интервенции – стимуляция блуждающего нерва (вагусная стимуляция, *vagusnervestimulation*) [Липатова Л. В. и др., 2014].

Отечественными учеными активно развиваются направления, связанные с исследованием наследственных причин развития психических болезней. Влияние наследственности в развитие психиатрических заболеваний очевидно, среди родственников больных шизофренией частота заболевания выше, чем в популяции, коэффициент наследуемости для шизофрении составляет от 60 до 70%. Данные свидетельствуют о значительном генетическом вкладе в развитие этих патологий, что способствует исследованию генов подверженности психических болезней, особенно в последнее время, когда технологии молекулярно-генетического анализа стали сравнительно приемлемыми для отечественных лабораторий. Так согласно полученным данным полиморфизм (rs1137070) гена моноаминоксидазы маркирует агрессивное поведение пациентов, как одно из фенотипических проявлений шизофрении [Мустафина

Т.Б., 2014]. Отмечается связь между генотипом пациента относительно гена CYP17 и развитием поздней дискинезии после длительного лечения антипсихотическими препаратами [IvanovaSA et al., 2014].

Совместно с зарубежными коллегами в рамках участия в консорциумах, отечественные специалисты изучают генетические причины развития психических заболеваний, таких как биполярное расстройство, шизофрения в ходе полногеномных ассоциативных исследований и более внушительных проектов, таких как мета-анализ полногеномных ассоциативных исследований [Mühleisen TW et al., 2014; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014].

Исследуются процессы, связанные с поиском биомаркеров и разработкой фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией. Обнаружено, что протеомный спектр сыворотки крови больных шизофренией отличается от здоровых индивидов. Выявлены механизмы нарушения функционирования нейрональных протеинкиназ, что может приводить к формированию дофаминергического и глутаматергического дисбаланса. Показаны ассоциации генетических полиморфизмов с риском развития поздней дискинезии у больных шизофренией, получающих длительную антипсихотическую терапию [Иванова С.А. и др., 2013].

Показана высокая коморбидность тикозных расстройств и эпилепсии. Эпилептиформная активность у пациентов с тикозными расстройствами даже при отсутствии эпилептических приступов является неблагоприятным прогностическим фактором и определяет потенциальный риск присоединения эпилепсии, особенно на фоне терапии препаратами с нейролептической активностью [Симуткин Г.Г. и др., 2014]

Молекулярно-генетические исследования, в частности полногеномное секвенирование может быть полезно для диагностики сочетанных случаев эпилепсии с нарушениями развития [Бобылова М.Ю. и др., 2014]. На различных примерах, отечественными исследователями показано, что диагноз, поставленный по совокупности признаков в том числе на основании определения мутации в гене, в конечном счете, определяет программу лечения, прогноз как консервативной и оперативной терапии эпилепсии, так и в целом жизни пациентов. Прорабатываются вопросы, связанные с использованием методики диагностического опросника для скринингового выявления биполярного аффективного расстройства у пациентов с рецидивирующей депрессией [Mosolov SN et al., 2014]. Разрабатываются эффективные программы комплексной психосоциальной программы реабилитации у различных категорий пациентов [Воронкова В.Б., 2014], в фокусе внимания исследования отдельных аспектов поведения, связанных с употреблением психоактивных веществ [Бахтин И.С. и др., 2014]. Обсуждаются вопросы

нейровизуализации как возможности для поиска патогенетической основы и новых методов диагностики психических нарушений, что является наиболее актуальной проблемой современной психиатрии [Киссин М.Я., 2014].

В научном центре психического здоровья РАМН создана новая лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, где активно развиваются направления исследований, основанные на комплексе прижизненных анатомо-морфологических, биохимических, гемодинамических особенностей головного мозга при различных видах психической патологии и на механизмах сопряжения выявленной структурно-функциональной патологии с патогенезом психических заболеваний. Потребность в определении более четких представлений о стандартах качества оказания помощи и об ожидаемых результатах длительной терапии шизофрении, определяют необходимость выработки критериев ремиссии при шизофрении, поэтому данный аспект также привлекает внимание отечественных ученых. Было проведено исследование, в котором оценивалась возможность применения международных критериев ремиссии в отечественной амбулаторной психиатрической практике. Кроме того, в исследовании апробировались стандартизированные клинично-функциональные критерии ремиссии при шизофрении [Mosolov SN. et al., 2014].

#### ***Сопоставление с состоянием исследований в мире.***

Отечественная психиатрия имеет драматическую историю, сталкиваясь не только с общими проблемами в мировой психиатрии, но и специфическими для Восточной Европы, в частности для России. Тем не менее, можно отметить значительный прогресс по ряду направлений, в котором отечественные исследователи не уступают зарубежным коллегам. Это относится к исследованию коморбидности психиатрических болезней. Значительный прогресс есть в определении генетических факторов в развитии болезней

Количество публикаций российских ученых в области психиатрии и психического здоровья <sup>16</sup> в базе Scopus за период с 1996 по 2013 г. составляет 1130 работы, США - 158817, Германии- 33132, Бразилии -6664. Вклад России в глобальные исследования области психиатрии и психического здоровья в период с 1996 по 2013 г. по индексу Хирша составляет 43, США- 382, Германии- 178, Бразилии -80.

#### ***Проблемы, анализ их причин. Пути преодоления.***

Несмотря на достигнутые успехи в психиатрии, существует ряд проблем, которые обуславливают развитие некоторых направлений в этой области. Огромная проблема связана с отсутствием в настоящее время эффективных психотропных препаратов, так при лечении психических расстройств только около 60-70 % пациентов отвечают на терапию.

---

<sup>16</sup> SCImago Journal & Country Rank, 2014

Причем при длительном применении нейролептиков зачастую возникают побочные эффекты, которые снижают качество жизни и могут быть причиной отказа от терапии. Остро стоит вопрос в лечении тревожных расстройств, которые обычно начинаются в детском и подростковом возрасте, и становятся определяющими проблемы психического здоровья у взрослых, включая тревогу, депрессию и злоупотребление психоактивными веществами. Несмотря на предпринимаемые усилия в лечении этого процесса ремиссия достигается лишь в 50% случаев [Ginsburgetal.,2014].

На сегодняшний день особенно заметно отставание российской психиатрии от зарубежных коллег в разработке методов компьютерного моделирования. Существует определенная сложность в создании интегративных терапевтических программ, объединяющих эффективные подходы из разных сфер психиатрической помощи.

В качестве путей преодоления сложившихся проблем, можно выделить следующее:

- объединение навыков, опыта и инфраструктуры по целому ряду дисциплин;
- значительные финансовые вливания в проекты по моделированию работы различных структур головного мозга;
- разработка комплексных программ для оказания психиатрической помощи, учитывающие, в том числе генетические данные и активное внедрение их в практику.

#### **Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем**

В рамках научной платформы «Психиатрия и зависимости» научное сообщество совместно с Минздравом России, определи следующие перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения:

- построение эпидемиологических моделей прогнозирования рисков психических расстройств и зависимостей, их социально-экономических последствий с целью оптимизации системы психиатрической и наркологической помощи населению;
- разработка научно обоснованных ресурсосберегающих психогигиенических мер, направленных на профилактику психических расстройств и зависимостей;
- изучение патогенетических механизмов психических расстройств и зависимостей с использованием комплексного клинико-биологического подхода, включающего генетические, биохимические, нейрофизиологические нейрокогнитивные, социально-когнитивные методы, с целью оптимизации диагностики и терапии, увеличения качества ремиссий и реабилитации пациентов;
- эпидемиологическое изучение распространенности и факторов риска возникновения психических расстройств и зависимостей в целях профилактики, включая

суицидальное поведение в различных возрастных, тендерных и социальных группах населения;

- разработка научно-технологических методов обеспечения профилактики общественно опасных действий лиц с психическими расстройствами и современных видов судебно-психиатрических экспертиз в уголовном и гражданском процессах;
- разработка методических мультидисциплинарных подходов к выявлению биологических маркеров основных психических расстройств и зависимостей в различных возрастных, гендерных и социальных группах населения;
- изучение функциональной геномики и протеомики мультифакториальных психических заболеваний, управление экспрессией генов;
- развитие прижизненных методов визуализации структуры, метаболизма, кровотока и картирования функций мозга на основе позитронно-эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и функциональной магнитно-резонансной томографии в психиатрии и наркологии;
- решение проблемы адресной доставки лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер с использованием наноконтейнерных систем;
- изучение патогенеза психических расстройств и зависимостей при моделировании на экспериментальных животных;
- разработка научных основ применения нейропротекции в том числе с учетом клеточных технологий, для комплексной терапии психических расстройств и зависимостей;
- разработка и внедрение инновационных патогенетически обоснованных методов терапии психических расстройств и зависимостей;
- изучение клинико-патогенетических, нейрофизиологических и психологических особенностей лиц с расстройствами сексуального предпочтения, в том числе педофилией, разработка принципов их гормонального, психофармакологического и психотерапевтических методов лечения;
- разработка и внедрение инновационных полипрофессиональных программ психосоциальной терапии и психосоциальной реабилитации пациентов, страдающих психическими расстройствами и зависимостями;
- разработка современных эффективных методов психотерапии и внедрение их в деятельность психиатрических и наркологических служб;
- научное обоснование оптимальных моделей судебно- психиатрических экспертных служб регионов в рамках передачи государственных судебно- экспертных

учреждений органов региональной исполнительной власти и их подразделений в ведение федерального органа исполнительной власти, осуществляющего функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения, на основе проведения эпидемиологических, статистических, клинико-экономических исследований;

- разработка учебно-методических программ для повышения квалификации специалистов, занятых в оказании психиатрической, в том числе психотерапевтической, медико-психологической и наркологической помощи, клинических рекомендаций и стандартов, протоколов ведения больных для оказания медицинской помощи при психических расстройствах и зависимостях в разных возрастных группах;

- создание межведомственной сети медико-психологической помощи детям - жертвам преступлений с акцентом на развитие психопрофилактической, лечебной и реабилитационной работы.

## **2.7. Микробиология**

### ***Внешние драйверы развития направления в мире и России***

Развитие интеграционных процессов, расширение торгово-экономического сотрудничества, современные быстрые средства транспорта ликвидировали географические барьеры для распространения возбудителей инфекционных и вирусных заболеваний за пределы эндемичных территорий. По информации ВОЗ возрастает число случаев заболеваний и смертельных исходов, связанных с распространением резистентных форм патогенных микроорганизмов, инфекциями, распространение которых сопровождается ростом человеческих и экономических потерь. В настоящее время во всех странах мира возрос интерес к микробиологии, что обусловлено перспективами создания новых технологий и методов профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний, а также необходимостью создания эффективной информационно-аналитической системы мониторинга болезней бактериальной, вирусной, грибковой и паразитарной природы во всем мире.

### ***Состояние исследований в мире***

Мировые исследования в области микробиологии охватывают широкий спектр: изучение путей метаболизма микроорганизмов и способов их регуляции, развитие систематики микроорганизмов, изучение роли микроорганизмов в природных процессах и антропогенных системах, исследования в области популяционной микробиологии и направления микробиологии, которые связаны с применением микроорганизмов в

человеческой деятельности, поиск методов борьбы с особо опасными и социально значимыми инфекционными заболеваниями.

#### *Основные направления исследований*

Основными направлениями зарубежных исследований в области микробиологии являются: фундаментальные проблемы микробиологии - активно ведутся исследования по изучению устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам. Изучается повышенная экспрессия AmpC β-лактамазы, которая придает *E.coli* устойчивость к цефалоспорином третьего поколения. Было доказано, что большинство выделенных штаммов *E.coli* с повышенной экспрессией AmpC β-лактамазы все еще чувствительны к цефалоспорином третьего поколения, но меньше чем *E.coli* дикого типа, что обуславливает необходимость дальнейшего наблюдения [Paltansing S, 2014]. Исследователи изучают метаболизм лекарственных препаратов в микроорганизмах. В частности рассматриваются возможности использования метаболизма микроорганизмов для создания новых лекарственных средств или их активных метаболитов [Murphy CD, 2014]. Не остается без внимания проблема изучения природных резервуаров микроорганизмов, вызывающих опасные инфекционные заболевания. Были получены данные, что резервуаром для *Mycobacterium ulcerans* может служить свободно живущая амеба. Однако амеба не принимает непосредственного участия в передаче возбудителя язвы Бурули к человеку [Amisshah NA, 2014].

Зарубежные исследователи прилагают много усилий для изучения молекулярных механизмов взаимодействия между микрофлорой и организмом человека. Главным образом усилия исследователей направлены на изучение взаимодействия кишечной микрофлоры с организмом человека [de Wouters T, 2014]. Целый блок исследований посвящен изучению различных аспектов ВИЧ-инфекции. В частности изучается ответ иммунной системы на внедрение ВИЧ [Van Erps P, 2014], изменчивость вируса [Jia L, 2014] а также иммуногенные свойства вируса, которые можно будет в последствие использовать для создания вакцины [Soldemo M, 2014].

Множество исследований посвящено изучению туберкулеза, а также туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией. Активно исследуются механизмы природной устойчивости микобактерии туберкулеза к неблагоприятным условиям среды. Изучается цитокиновая регуляция иммунного ответа при туберкулезе в комплексе с ВИЧ [Chetty S, 2014]. Разработанная модель туберкулеза на низших приматах позволяет изучать все клинические формы, проявления и исходы, которые можно наблюдать у людей больных туберкулезом [Scanga CA, 2014]. Изучаются молекулярные механизмы патогенеза туберкулеза. Были получены данные о том, что *Mycobacterium tuberculosis* вызывает

дисбаланс матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, что в свою очередь опосредует возникновение каверн в легких при туберкулезе. Образование каверн в легких при туберкулезе способствует низкой эффективности антибиотикотерапии, а также распространению заболеваемости и увеличению смертности [Kübler A, 2014]. Помимо изучения ВИЧ-инфекции и туберкулеза, исследователи занимаются проблемой инфекционных гепатитов. Особое внимание уделяется изучению вирусов гепатита С и В. Было выявлено, что риск развития осложнений и реакция на терапию у пациентов с хроническим гепатитом С зависят от генотипа вируса [Campos-Varela I, 2014]. Много внимания уделяется изучению механизмов резистентности вируса гепатита С к ингибиторам вирусной обратной транскриптазы [Götte M, 2014]. Изучаются молекулярные механизмы гепатоканцерогенеза, вызванного вирусом гепатита В [Tarocchi M, 2014]. Кроме того, активно изучается как вирус гепатита В адаптирует защитные механизмы клеток для своих нужд [Lazar C, 2014]. Ряд исследований посвящен изучению вирусов гриппа. Проводится генетический анализ различных вирусов гриппа [Qi X, 2014].

*Область прикладных и клинических исследований.* Множество исследований посвящено мониторингу инфекционных болезней: эпидемиология бактериальных вирусных и паразитарных заболеваний в развивающихся странах. В частности проводятся скрининговые обследования доноров крови в развивающихся африканских странах с целью выявления носителей ВИЧ инфекции и лиц, инфицированных вирусом гепатита В [Horsefall S, 2014]. Бразильскими учеными проводится анализ заболеваемости туберкулезом в зависимости от уровня жизни населения и условий проживания [Erazo C, 2014]. Большие усилия направлены на создание эффективных средств диагностики и лечения опасных вирусных и бактериальных инфекций. Выявление этиологического фактора заболевания (идентификация и типирование возбудителя или значимых маркеров возбудителя: антигенов, токсинов, ферментов и др.) совместно с определением лекарственной устойчивости возбудителя ведет к раннему назначению адекватного лечения, что приводит к снижению вероятности осложнений и снижает смертность. Ведется поиск эффективных противомалярийных препаратов на основе ингибирования циклин-зависимых киназ плазмодия. Было обнаружено, что соединения, относящиеся к группе оксо-β-карболинов и аминопиримидинов, способны ингибировать превращение трофозоида в шизонт, что останавливает размножение плазмодия в крови и препятствует распространению малярии [Kern S, 2014]. Исследователи занимаются разработкой способов борьбы с вирусом гепатита С [Belousova V, 2014]. Достаточно массово ведутся экспериментальные исследования по разработке новых методов лечения и профилактики туберкулеза [Churchyard GJ, 2014]. Кроме того, одним из наиболее актуальных



направлений является изучение вируса гриппа. Ведется разработка новых способов лекарственной терапии гриппа А H1N1 на основе циклотидов из растения *Viola yedoensis* [Liu MZ, 2014]. Усилия также направлены на создание универсальной вакцины против различных вирусов гриппа [Hoft DF, 2014]. Ведется разработка вакцинных препаратов для борьбы с ВИЧ-инфекцией на основе интерлейкина-12 и Б субъединицы холерного токсина [Maeto C, 2014], а также на основе гибридных антигенов ВИЧ-1 и вируса везикулярного стоматита [Rabinovich S, 2014]. В последнее время в связи с неблагоприятной эпидемической обстановке в странах Африки ученые активно разрабатывают вакцину против вируса Эбола [Wong G, 2014]. Помимо этого зарубежные исследователи пристально следят за распространением и изменчивостью вируса, что продиктовано высокой контагиозностью и смертностью от геморрагической лихорадки Эбола [Gire SK, 2014]. Во всем мире активно ведется разработка современных методов и средств борьбы с внутрибольничными инфекциями и хроническими инфекциями. На сегодняшний день большой интерес у исследователей вызывает создание математических моделей развития эпидемического процесса наиболее распространенных, социально значимых и опасных инфекций. Итальянскими учеными была создана модель развития эпидемии брюшного тифа с использованием литературных данных о биологии *S. Typhi*, о контагиозности и смертности от заболевания, а также с использованием других важных параметров [Saul A, 2013].

#### *Наиболее значимые достижения последних лет*

К наиболее значимым достижениям микробиологии последних лет относятся **создание лекарственных средств на основе микробиома человеческого кишечника** [<http://forumblog.org>], **открытие некультивируемых форм бактерий** [<http://www.nature.com>, 2012], **разработка ключевого компонента вакцины против респираторного синцитиального вируса** [<http://www.medlinks.ru>]. Лекарства на основе микробиома кишечника. В последние годы ученые выявили, что кишечная микрофлора влияет практически на все процессы, происходящие в организме человека, включая мозговую деятельность, и ее роль в развитии различных заболеваний. В результате все больше внимания уделяется изучению микробиома кишечника и его роли в патогенезе самых разных заболеваний. Разработка лекарств на основе кишечного микробиома может стать настоящей революцией в лечении социально-значимых заболеваний разных систем организма.

Некультивируемые формы бактерий. До недавнего времени у бактерий были известны всего две специализированные клеточные структуры для переживания неблагоприятных условий - эндоспоры и цисты. Однако недавно было обнаружено, что

многие виды бактерий способны переходить в покоящееся состояние под действием неблагоприятных условий, которые не выявляются при посевах на питательные среды и с помощью других рутинных бактериологических методов, но сохраняют жизнеспособность. Эти формы были названы некультивируемыми. Впоследствии выяснилось, что при создании определенных условий эти бактерии возобновляют пролиферативную активность. Это значимое открытие позволило эпидемиологам понять механизмы возникновения неожиданных вспышек некоторых опасных инфекционных заболеваний по всему миру.

Разработка вакцины против респираторного синцитиального вируса. Вирус ежегодно поражает миллионы младенцев по всему миру. В 2013 году ученым удалось выделить антитело, вырабатываемое организмом в ответ на РСВ, проанализировать его структуру и создать его синтетический аналог - иммуноген, который станет основой для вакцины.

### **Основные тренды**

Важнейшей тенденцией сегодня является **интеграция микробиологии с биотехнологией**. Драйвером интеграции микробиологии с биотехнологией является высокая перспективность результатов совместной работы ученых-микробиологов и биоинженеров. Например, ученые-микробиологи активно ведут поиски микроорганизмов с полезными свойствами и изучают их. Затем эти микроорганизмы и их полезные свойства с помощью методов биотехнологии начинают работать на благо человечества, производя необходимые лекарства и биоактивные молекулы. Еще одним трендом микробиологии сегодня является **изучение микробиоты различных систем организма человека**. Драйвером для этих исследований служит появление современных методов анализа генома: новые методы секвенирования, а также новых методов ПЦР в реальном времени, которые используются для детектирования ДНК микроорганизмов в биологических средах. Еще одним двигателем прогресса в этой области являются новые знания о том, насколько тесно взаимосвязан организм человека и его состояние с теми микроорганизмами, которые его окружают и живут с ним в симбиозе.

Кроме того, в мировых тенденциях создания методов специфической диагностики инфекционных заболеваний можно выделить 2 основных направления:

- высокотехнологичные разработки с максимальной автоматизацией, высокой чувствительностью, специфичностью, производительностью, с использованием микро- и нанотехнологий выявления ДНК/РНК, белков или небольших молекул, желательна на основе мультиплексных технологий, для использования в крупных специализированных лабораториях;

- создание быстрых, простых портативных бесприборных методов, также высокой чувствительности и специфичности, но пригодных для использования практически везде, в том числе у постели больного, с использованием портативных чипов и картриджей, что сейчас стало возможным также благодаря использованию высоких технологий.

### ***Состояние исследований в России***

#### *Основные направления исследований в России*

В настоящее время внимание отечественных исследователей уделено наиболее острым проблемам микробиологии: изучению механизмов резистентности микроорганизмов к антибиотикам, антисептическим и асептическим средствам, проблемам мониторинга, диагностики и лечения социально значимых инфекционных заболеваний, разработке вакцин против опасных инфекций, поиску микроорганизмов и изучению полезных для человека свойств.

#### *Имеющиеся достижения*

Достижения отечественных микробиологов **в области фундаментальных исследований** по данным NCBI Pubmed относятся к приоритетным направлениям исследований. Так, российские ученые активно занимаются выяснением путей метаболизма и способами их регуляции. Не менее активно проводятся исследования по изучению молекулярно-генетических механизмов адаптации микроорганизмов к стрессорным факторам и изучению механизмов устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, антисептическим и асептическим средствам. В частности Российские исследователи впервые применили комбинацию методов конфокальной лазерной сканирующей и атомно-силовой микроскопии для определения жизнеспособности бактериальных клеток после их обработки органическим растворителем [Kuyukina MS, 2014]. Отечественные ученые бурно развивают систематику микроорганизмов, ставя целью создать такую классификацию объектов, которая отражала бы место микроорганизмов в системе всего живого, родственные связи и эволюцию живых существ. Не меньше внимания уделяется структуре и функции микробных сообществ [Semenov MV, 2013]. В последнее время особенно актуальными являются следующие направления: оценка роли микробиотических сообществ в поддержании гомеостаза в организме человека, а также метагеномные исследования для типирования сообществ микроорганизмов у людей, живущих в разных регионах РФ [Tyakht AV, 2013]. Значительное внимание привлекают исследования популяционной микробиологии, занимающейся выяснением природы межклеточных контактов и способов взаимодействия клеток в популяции. Регуляция роста и развития микроорганизмов в экспериментальных

условиях и природных экосистемах. **В области прикладных и клинических исследований** основные усилия российских ученых связаны с разработкой вакцинных препаратов против социально значимых инфекционных заболеваний. Множество исследований посвящено изучению всех аспектов ВИЧ-инфекции, туберкулеза, инфекционных гепатитов, вирусов гриппа. Ведется активная работа по созданию вакцины против туберкулеза на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* [Sergienko OV, 2012]. Много усилий прилагается для создания ДНК-вакцины против гепатита С [Masalova OV, 2013]. Весьма актуальными сегодня являются исследования отечественных ученых в области разработки универсальных вакцин против вирусов гриппа подтипа А на основе иммунизации организма с помощью консервативных генов вируса гриппа путем их экспрессии в организме человека вектором на основе аденовируса [Esmagambetov IB, 2014]. Помимо этого российские исследователи занимаются проблемами иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов с помощью полисахаридов пневмококка, в целях снижения смертности больных от пневмоний [Fel'dblium IV, 2013]. Большое внимание уделяется разработке отечественных и импортозамещающих препаратов для лечения наиболее распространенных и социально значимых инфекций. Множество исследований направлено на изучение механизмов функционирования иммунной системы при различных воздействиях и состояниях макроорганизма. Важное значение отводится созданию новых методов иммунодиагностики и иммунокоррекции. Еще одна задача, над которой активно работают Российские исследователи - создание эффективных средств диагностики опасных инфекций, вызываемых патогенами бактериальной, вирусной и грибковой природой. Не меньше внимания уделяется проблемам мониторинга инфекционной заболеваемости на территории РФ и разработке информационной системы поддержки принятия решений [Dubianskii VM, 2014]. Одним из важнейших направлений является мониторинг и борьба с патогенными микроорганизмами, обладающими множественной лекарственной устойчивостью. Российские исследователи совместно с зарубежными в этой сфере особое внимание уделяют мониторингу лекарственно-устойчивого туберкулеза [Nikolayevskiy V, 2014].

#### ***Сопоставление с состоянием исследований в мире***

В области микробиологии в России проводятся интенсивные научные исследования практически по всем актуальным направлениям. При сопоставлении состояния мировых и Российских исследований в области микробиологии можно констатировать, что направления Российских исследований полностью соответствуют зарубежным направлениям. В области прикладных и клинических исследований в России, как и во всем остальном мире, особое внимание уделяется разработке вакцин и

лекарственных средств, для борьбы с социально значимыми инфекционными заболеваниями. При этом стоит отметить, что зарубежные разработки вакцин существенно опережают Российские аналоги. Преуспевают зарубежные исследователи и в создании глобальной информационной системы мониторинга за инфекционной заболеваемостью, в то время как отечественные разработки носят скорее локальный характер. Наибольший интерес, как у Российских ученых, так и у зарубежных исследователей вызывает изучение ВИЧ-инфекции, туберкулеза, инфекционных гепатитов и гриппа. Различия имеются лишь в изучении инфекций эндемичных в определенных регионах. Например, в Африке немало внимания уделяется изучению малярии, в то время как в России большой интерес к изучению сезонных эпидемий гриппа. И, конечно же, большой блок зарубежных и Российских исследований посвящен проблемам диагностики и лечения инфекционных заболеваний.

В области фундаментальных наук направления зарубежных и Российских исследований в целом совпадают. Одним из наиболее актуальных направлений является изучение лекарственной устойчивости микроорганизмов и мониторинга за распространением этих микроорганизмов. Не теряет актуальности направление по поиску полезных для человека свойств микроорганизмов, и их использования для создания лекарственных средств и других продуктов. Российские ученые вслед за зарубежными исследователями в последнее время стали заниматься изучением взаимодействия микробиологических сообществ между собой и с организмом человека. Помимо этого, активно развивается систематика и таксономия микроорганизмов.

Количество публикаций российских ученых в области клинической микробиологии <sup>17</sup> в базе Scopus за период с 1996 по 2013 г. составляет 1548 работ, США -49446, Германии- 8560, Бразилии -8042. Вклад России в глобальные исследования области клинической микробиологии в период с 1996 по 2013 г. по индексу Хирша составляет 52, США- 294, Германии- 136, Бразилии -90.

### ***Проблемы, анализ их причин***

Не смотря на все успехи Российских проводимых исследований, на сегодняшний день в отечественной микробиологии имеется несколько актуальных проблем. Во-первых, Российская микробиология и биотехнология все еще остаются высоко зависимыми от импорта расходных материалов, оборудования и технологий. Зависимость от импорта характерна не только для России. Потребности микробиологических исследований сегодня не могут быть удовлетворены только за счет внутреннего Российского рынка,

---

<sup>17</sup> SCImago Journal & Country Rank, 2014

поскольку в России не существует ряда производств, которые занимаются разработкой высокотехнологичного оборудования и материалов для микробиологии.

Во-вторых, финансирование Российской микробиологии существенно уступает многим развитым странам. Недостаточная государственная экономическая поддержка микробиологической науки приводит к дефициту кадрового состава и научно-технического потенциала. Как следствие, отставание Российской клинической микробиологии от уровня других развитых стран.

### ***Пути преодоления***

Решением проблемы зависимости от импорта может служить развитие высокотехнологичного сектора отечественной промышленности, а также внедрение импортозамещающих аналоговых технологий и материалов для микробиологии

Для решения проблемы финансирования необходимо перераспределить финансирование и увеличить финансовый поток в сторону ведущих перспективных научных школ и исследовательских лабораторий в области микробиологии. Помимо этого необходимо привлекать бизнес-инвесторов, которые могут быть заинтересованы в получении инновационных продуктов микробиологии.

### ***Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем***

В рамках научной платформы «Микробиология» научное сообщество совместно с Минздравом России, определи следующие перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения:

- проведение исследований, направленных на создание вакцинных препаратов на основе инновационных технологий против актуальных инфекций с целью усовершенствования Национального календаря прививок;
- проведение исследований, направленных на создание инновационных отечественных и импортзамещающих технологий генодиагностики и генотипирования возбудителей социально значимых и опасных зоонозных инфекций, вызываемых патогенами;
- проведение исследований, направленных на создание средств диагностики социально значимых (туберкулез, грипп, инфекционные гепатиты, ВИЧ-ассоциированные инвазии) и опасных зоонозных инфекций, вызываемых патогенами бактериальной вирусной и паразитарной природы;

- проведение исследований, направленных на создание отечественных и импортзамещающих препаратов для лечения наиболее распространенных и социально значимых инфекций и инвазий;
- проведение исследований, направленных на создание новых лекарственных препаратов на основе моноклональных антител для пассивной иммунизации и получение новых иммуномодуляторов, повышающих протективный эффект противовирусных вакцин;
- создание математических моделей развития эпидемического процесса наиболее распространенных, социально значимых и опасных инфекций на основе эпидемиологического анализа заболеваемости в Российской Федерации и Банка сывороток;
- создание инновационной информационно-аналитической системы мониторинга инфекционных болезней на территории РФ

Некоторые технологии, которые позволят совершить научный прорыв в области микробиологии, требуют ресурсной, финансовой и кадровой поддержки. К ним можно отнести **технологии генной инженерии, технологии протеомики геномики и метаболомики, информационные технологии.**

**Технологии генной инженерии** необходимы для создания вакцин против особо опасных инфекций на основе рекомбинантных белков или нуклеиновых кислот, создания универсальных противовирусных вакцин, создания векторов для генной терапии, развития мишень-направленной доставки лекарственных средств и т.д.

**Протеомика геномика и метаболомика - базис** для изучения клеточных, молекулярных, генетических и иммунопатологических механизмов развития инфекционных процессов, а также для углубленного изучения биологии самих возбудителей инфекций.

**Информационные технологии в микробиологии** это программное обеспечение для моделирования эпидемиологических процессов и создания информационных систем поддержки принятия решений, которые позволят в будущем предупреждать развитие эпидемий и тем самым снижать социально-экономические потери в глобальном масштабе.

## **2.8. Иммунология**

### ***Внешние драйверы развития направления в мире и России***

К основным свойствам иммунной системы относится способность включения механизмов защиты, адекватных природе антигенов, против которых они направлены. В ходе сложных взаимодействий между клетками и молекулами иммунной системы

осуществляется выбор преимущественного типа иммунного ответа: клеточный, гуморальный, противоифекционный, противоопухолевый. В некоторых случаях разные варианты иммунного ответа проявляют супрессию в отношении друг друга, то есть являются антагонистическими, так как развитие одного варианта иммунного ответа препятствует реализации другого, что, вероятно обусловлено необходимостью контроля защитных механизмов иммунитета и предотвращения иммунопатологических реакций. Распространенность болезней, связанных с нарушенной работой иммунных клеток велика во всем мире. По данным ВОЗ более 300 миллионов человек страдают от астмы, ожидается, что к 2025 году число людей с этим заболеванием вырастет более чем на 100 млн [World Health Organization, 2007]. Пищевая аллергия затрагивает 5% взрослого населения и встречается в 8% случаев среди детей [Sicherer S.H., 2014]. Распространенность ревматоидного артрита как наиболее тяжелого аутоиммунного заболевания составляет 1,0% в общей популяции [Gibofsky A., 2014].

### *Состояние исследований в мире*

#### *Основные направления исследований*

В мировом научном сообществе в фокусе фундаментальных и прикладных исследований иммунологии и аллергологии находятся следующие направления: иммунобиотехнологии, иммунофармакологии, иммуногенетики, молекулярных механизмов иммунного ответа.

Активно прорабатываются вопросы **ксенотрансплантации**, как одной из наиболее дешевых и перспективных способов решения глобальной проблемы нехватки человеческих органов и тканей. В последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в этой области через понимание иммунологических механизмов, лежащих в основе процесса отторжения. Это позволяет рассматривать ксенотрансплантацию как клиническую реальность в недалеком будущем [Vadori M, 2014].

Ведется поиск безопасной и эффективной системы доставки генов, что необходимо для успешной **генной терапии** – важного инструмента современной иммунологии. Применение существующих вирусных и невирусных носителей ограничено в связи с их неспецифичностью и иммунореактивностью. В последнее время наблюдается растущий интерес к бакуловирусам как безопасному средству доставки генов, в первую очередь потому, что бакуловирусы не могут реплицироваться в клетках млекопитающих и не вызывают цитопатических эффектов. Кроме того, исследования показали, что гибридизация поверхности бакуловирусов с различными видами биологически активных терапевтических молекул, наноматериалов и т.д. может значительно улучшить преคลินิกую эффективность бакуловирусов [Paul A et al., 2014].



Разрабатываются различные иммунотерпевтические подходы для лечения прионных болезней, в том числе такие как пассивная иммунизация, таргетная иммунотерапия [BrazierMW. etal., 2014].

Результаты эпидемиологических исследований показывают значительный рост частоты аллергических заболеваний в западных странах с высоким уровнем жизни. Эти данные, свидетельствующие об увеличении вероятности развития аллергических болезней на фоне недостаточности инфекционной стимуляции в раннем онтогенезе, необходимой для правильного развития иммунной системы и формирования супрессорных в отношении аллергии механизмов, позволили сформулировать так называемую «**гигиеническую гипотезу**» [Cookson WO, 1997; Kim DS, 2003]. Практическим приложением данной гипотезы о влиянии инфекционного фактора в развитие аутоиммунных и аллергических заболеваний стало исследование секрета, выделяемого рядом паразитических червей. Предполагается, что данные белки могут лечь в основу создания препаратов для облегчения симптомов аллергических заболеваний [Chhabra S. etal., 2014]

Мировым трендом в иммунологии является **персонафицированная медицина**. В этом контексте развиваются исследования, определяющие индивидуальные генетические варианты в различных категориях пациентов, различающихся по клиническим проявлениям заболевания, типу лекарственного ответа и характеру побочных действий. Особое значение придается исследованию вариабельности генов, которые потенциально могут повлиять на фармакокинетику, фармакодинамику и побочное действие лекарственных препаратов. К ним относятся гены кодирующие ферменты метаболизма ксенобиотиков, включая цитохром P450, N-ацетилтрансферазу и другие, молекулы транспорта лекарственных соединений перевозчики наркотиков (АТФ-связывающие кассетные транспортеры), а также таргетные молекулы (рецептор факторанекроза опухоли) [Zhang LL. etal., 2014]. В результате полногеномных ассоциативных исследований идентифицированы генетические маркеры, контролирующие основные фенотипические проявления, включая бронхиальную гиперреактивность, функции легких, общий и специфический IgE, результаты скарификационных аллергопроб, количество эозинофилов, совокупность которых реализует развитие бронхиальной астмы [HawkinsGA. etal., 2012].

В фокусе научных исследований в мире **полноэкзомное секвенирование** пациентов с разными иммунными болезнями. В результате недавно выполненного полноэкзомного секвенирования сообщается о новом гене, связанном с риском развития бронхиальной астмы - NEDD4L [Campbell CD etal., 2014]. В ходе полногеномного ассоциативного исследования пациентов с атопическим дерматитом установлено

значительное перекрытие по ряду генетических локусов между аллергическим дерматитом и псориазом, аллергическим ринитом и астмой, что свидетельствует о схожих нарушениях в иммунной системе [Stephan Weidinger et al., 2013].

Развивается **иммунодиагностика**, в том числе на основе мультиплексных микрочипов и глубокого секвенирования [Zumla A. et al., 2014].

Иммунология начинает использовать достижения **телемедицины**. Разрабатываются различные приложения для мобильных телефонов для постоянного мониторинга пациентов, страдающих ревматоидным артритом и аксиальным спондилоартритом [Azevedo AR. et al., 2014].

#### *Наиболее значимые достижения последних лет.*

В последние годы существенный прогресс достигнут в области исследования механизмов врожденного иммунитета. Было установлено, что эта система обеспечивает не только первую, быструю реакцию на нарушение иммунного гомеостаза, но и последующую поляризацию адаптивного иммунного ответа с формированием протективного иммунитета. Эти открытия позволили переосмыслить роль адъювантов в вакцинных препаратах, сформулировать концепцию «молекулярных адъювантов» и напрямую подойти к методологии создания вакцин с заданными свойствами.

Область иммуногенетики, пожалуй, одна из самых активно развивающихся направлений в современном научном обществе. Прорывом в этой области может служить использование технологии эффективного анализа отдельных клеток (Single-Cell Technologies) [Chattopadhyay PK. et al., 2014]. Например платформа сетевого профилирование отдельной клетки (Single Cell Network Profiling), оценивая изменения сигнальной сети внутри и между клетками, предлагает решения широкого круга терапевтических задач. [Cesano A, 2014]. Поистине революционный прорыв произвел метод генетической инженерии *CRISPR/Cas* на основе механизмов «бактериального иммунитета», обеспечивающий воздействие на заданные участки ДНК [Fonfara I. et al., 2013]. Использование этого метода открывает принципиально новые возможности для манипуляций на уровне генома, позволяя развивать исследования, связанные глобальной проблемой устойчивости опухолей, бактерий и вирусов к лекарственным препаратам.

#### **Основные тренды**

Исследования зарубежного научного сообщества сконцентрированы в основном в направлении исследования патогенетических факторов в развитии нарушений работы иммунных функций, поиска таргетных мишеней и разработки новых биотехнологических способов коррекции патологических процессов на уровне генома.

Наблюдается тенденция к объединению разных научных коллективов, включая иммунологов, аллергологов, программистов, биоинформатиков, что будет способствовать решению сложных вопросов. Примером международного сотрудничества в иммунологии служит Immunological Genome Project (ImmGen), который направлен на создание базы данных о геной экспрессии, характеризующий все иммунные клетки мыши. Основная цель проекта заключается в компьютерном моделировании генетических регуляторных сетей в иммунных клетках [www.ImmGen.org].

### ***Состояние исследований в России***

#### *Основные направления исследований в России*

Отечественными учеными активно исследуются все современные аспекты иммунологии, включая определение молекулярных механизмов развития широко распространенных в популяции человека иммунопатологических состояний и иммунозависимых заболеваний (прежде всего, аллергии, аутоиммунные, инфекционные болезни), моделирование патологических процессов *invivo* и *invitro*, разрабатываются вакцины нового поколения, развиваются новые стратегии в иммунотерапии. В фокусе научных работ предсказание структур молекул, клеточные технологии в лечении аутоиммунных и аллергических заболеваний, иммунотерапия с использованием дендритных клеток, регенеративная медицина. Иммунология продолжает развиваться благодаря геномным технологиям, включая NGS, метагеномные подходы, геновую инженерию, эпигенетический анализ, недавно созданную эукариотическую синтетическую хромосому [Annaluru N et al., 2014].

#### *Имеющиеся достижения*

Важное исследование выполнено сотрудниками ФГБУ "ГНЦ института иммунологии" ФМБА России, которые показали роль механизма РНК интерференции для подавления аллерген- и вирус индуцированного ответа обострения астмы, что легло в основу разработки абсолютно нового поколения противовирусных иммунологических препаратов [Khaitov MR et al., 2014]. Интерферон-индуцированные дендритные клетки рекомендованы в качестве средства иммунотерапии пациентов с онкологическими болезнями [Leplina OY et al., 2014]. Созданы иммунохроматографические тесты для определения IgE, С-реактивного белка и D-димера фибрина в сыворотке крови, а также исследуется возможность их количественного иммунохроматографического анализа, осуществляемого с помощью видеоцифровых анализаторов отечественной разработки «Рефлеком» и «Зондаж» [Третьяков С.И. и др., 2013]. Установлена роль хронического

профессионального ионизирующего облучения на иммунную систему работников ядерных производств [Rybkina VL., et al. 2014].

В эпоху использования глубокого профилирования антител и Т-клеточных рецепторов для исследований адаптивного иммунитета с помощью высоко-пропускного секвенирования отмечается развитие новых стратегий для анализа данных по типу MIGES (molecular identifier groups-based error correction), которая корректирует ошибки метода при этом полностью сохраняя природное разнообразие сложных иммунных систем [Chudakov DM, Shugay M et al., 2014]. Разрабатываются возможности создания наночастиц с функцией биокомпьютинга для реализации в различных биомедицинских направлениях, в том числе иммунологии [Nikitin MP. et al., 2014].

В центре внимания российских ученых исследование генетических особенностей контроля иммунитета. Показано, что информация о полиморфизме генов системы интерферона, наряду с оценкой иммунного статуса, дает возможность более четко определить прогноз течения инфекции и эффективность терапии [Ковалева Е. С., 2013]. Оценены профили экспрессии генов у пациентов с тяжелой терапевтически резистентной астмой для определения механизмов формирования резистентности [Огородова Л.М., Куликов Е.С. и др., 2014]. Исследуется роль гельминтных инвазий в контексте ген-средовых взаимодействий в развитии атопических заболеваний [Saltykova I.V. et al., 2014]. Актуальность проблемы аутоиммунных ревматических болезней для российской медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью их ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом [Насонов Е.Л., 2014]. В этих условиях важной задачей для клинического приложения становится изучение факторов этиологии и патогенеза ревматических заболеваний, расшифровка структуры наиболее важных аутоантигенов при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях, являющихся "мишенями" для синтеза аутоантител. Сотрудниками НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой были выявлены биологические маркеры выраженных деструктивных изменений в суставах, которые легли в основу разработки малоинвазивного способа диагностики ревматоидного артрита [AvdeevaAS. et al., 2014]. Состоялось первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА), призванное решать вопросы по практической адаптации международных рекомендаций «Treattotarget» (T2T) «Лечение до достижения цели» [Каратеев Д.Е. и др., 2013].

Значительные усилия прилагаются для разработки вакцин. Разработан и создан активный агент кандидатной вакцины против ротавируса А — гибридные белки VP6VP8 и FliCVP6VP8 [Духовлинов И.В. и др., 2014]. На основе белков вируса натуральной

оспысоздаются препараты для коррекции тяжелейших патологических состояний неинфекционной, в том числе аутоиммунной, природы [Щелкунов С.Н., 2013]. Патент «Вакцина против гриппа и способ её получения», подтверждающий авторство коллектива ученых филиала НПО «Микроген» в Уфе на технологию получения новой расщепленной (сплит) гриппозной сезонной вакцины, был выдан июле 2014 года. После проведения всех необходимых медицинских испытаний новой сплит-вакцины в НПО «Микроген» планируют уже в 2016 году вывести на рынок современную высокоочищенную и иммунологически активную вакцину против гриппа, защищенную патентом и выпускаемую без использования адъювантов. Первые пентавакцины российского производства готовы к клиническим испытаниям. Ведется разработка вакцины нового поколения против клещевого энцефалита с репродукцией вируса на линии перевиваемых клеток [<http://www.microgen.ru/news>]. В ЧНИУ «Биомедицинский центр» и ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России стартовала 2-я фаза клинических испытаний отечественной терапевтической ДНК-вакцины против СПИДа нового поколения.

***Сопоставление с состоянием исследований в мире.*** В целом, направления развития российских и зарубежных исследований находятся в одном направлении. При этом стоит отметить, что отечественные ученые достигли значительных результатов в области иммунологии, тем не менее, уступая зарубежным исследователям.

Количество публикаций российских ученых в области иммунологии <sup>18</sup> в базе Scopus за период с 1996 по 2013 г. составляет 1629 работы, США -154801, Германии-33868, Бразилии -9300. Вклад России в глобальные исследования области иммунологии в период с 1996 по 2013 г. по индексу Хирша составляет 76, США- 511, Германии- 300, Бразилии -106. В области вирусологии вклад России в глобальные исследования в период с 1996 по 2013 г. по индексу Хирша составляет 66, США- 235, Германии-135, Бразилии - 70.

#### ***Проблемы, анализ их причин. Пути преодоления.***

Отставание России в области иммунологии ощущается по направлениям, использующим высокопропускные методы, например, полноэкзомное, полногеномное секвенирование, требующим подготовленных в области анализа данных специалистов.

Для решения этой проблемы необходима качественная, соответствующая современным требованиям подготовка специалистов биоинформатиков, владеющих всеми необходимыми навыками работы с геномными последовательностями.

Важным моментом является высокая стоимость расходных материалов и реактивов для выполнения высокотехнологичных исследований, приобретаемых у импортных

---

<sup>18</sup> SCImago Journal & Country Rank, 2014

производителей. Решением этой проблемы будет создание производств отечественных аналогов.

Отсутствуют в РФ также работы, использующие метод генетической инженерии CRISPR/Cas, платформусетового профилирование отдельной клетки (SingleCellNetworkProfiling), требующие высоких затрат на подготовку и проведение экспериментов. Для решения этой проблемы необходима значительная финансовая поддержка.

***Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем***

В рамках научной платформы «Иммунология» научное сообщество совместно с Минздравом России, определи следующие перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения:

- изучение молекулярно-клеточных механизмов регуляции иммунного ответа, взаимодействия иммунной системы и других систем организма;
- исследования патогенеза аллергий, иммунодефицитных, аутоиммунных, аутовоспалительных состояний и иммунозависимых заболеваний;
- изучение особенностей функционирования иммунной системы как мишени воздействия химических, радиационных и других агентов, условий проявления их модифицирующего влияния на иммуногенез;
- определение нормативных показателей иммунного статуса населения регионов, определение распространенности иммунопатологии и ее связи с действием антропогенных факторов физической, химической и биологической природы;
- создание новых иммуномодуляторов для коррекции иммунного статуса и создание новых лекарственных средств на основе достижений иммунологии (например, направленная доставка лекарственных средств с использованием антител или их фрагментов и т.п.);
- разработка вакцинных препаратов нового поколения с полностью контролируемым составом;
- развития современных, высокоэффективных методов иммунокоррекции и лечения иммунозависимых заболеваний;
- развитие диагностики иммунопатологических состояний и иммунозависимых заболеваний;

- создание инновационных технологий прогнозирования, предупреждения, контроля течения и лечения аллергических заболеваний, восстановления качества жизни;
- установление генетических вариантов (полиморфизма) генов иммунного ответа, контролирующих противомикробную защиту, эффективность иммунной защиты от действия неблагоприятных факторов окружающей среды;
- исследование иммуногенетической основы различных иммунозависимых заболеваний;
- обеспечение возможности эффективного подбора пар донор-реципиент для нужд клинической трансплантации, как органов, так и кроветворных стволовых клеток, путем создания автоматизированного типирования по генам тканевой совместимости;
- изучение молекулярно-клеточных механизмов патогенеза аутоиммунных заболеваний, поиск биомаркеров предрасположенности и ранней диагностики аутоиммунных заболеваний, совершенствованию фармакотерапии аутоиммунных заболеваний;
- расширение российского (on-line) регистра пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями;
- создание принципов индивидуальной терапии на основе анализа репертуаров Т-клеточных рецепторов больных аутоиммунными заболеваниями;
- изучения генетических факторов, влияющих на переносимость лекарственных препаратов при ревматических заболеваниях.

Основные направления научных исследований в РФ предполагается сосредоточить на разработке стратегии профилактики иммунных заболеваний; внедрение инновационных методов ранней диагностики, лечения и прогнозирование течения болезней; реализация концепции персонифицированной медицины, а именно – определение прогностических биомаркеров эффективности и безопасности «таргетной» терапии заболеваний; создание научно обоснованных российских национальных рекомендаций по ведению пациентов с иммунными болезнями.

## **2.9. Фармакология**

Современная мировая фармакология – огромная междисциплинарная область знаний и базис целой высокотехнологичной индустрии, значение которой для развития медицины трудно переоценить. Особое внимание к развитию этой отрасли медицины обусловлено стратегической гуманитарной и экономической важностью. С одной

стороны, появление новых технологий и методов приводит к излечению многих заболеваний, спасению миллионов жизней. С другой стороны, рынок лекарственных препаратов необычайно велик и имеет тенденцию к постоянному росту, поэтому обуславливает интерес к развитию фундаментального знания и прикладных исследований у всех экономических акторов. Развитие фармакологии в XXI веке – задача многих научных направлений, государств и бизнеса.

### ***Внешние драйверы развития направления в мире и России***

Драйверами развития современной фармакологии является высочайший запрос со стороны населения на поиск высокоэффективных лекарств от неизлечимых болезней или периодически возникающих пандемий, вызванных мутированными вирусами, или социально опасных заболеваний, связанных с увеличением продолжительности жизни. В настоящее время мировое фармацевтическое сообщество демонстрирует, что при помощи химико-фармацевтических препаратов можно вылечивать большинство инфекционных болезней, многие сердечнососудистые патологии, некоторые виды злокачественных опухолей. Современные лекарства способны существенно облегчать состояние пациентов с заболеваниями центральной нервной системы, снижать наркотическую и алкогольную зависимость, снимать болевые и воспалительные синдромы. Без подобных препаратов сегодня немыслима жизнь современного человека и общества в целом. Постоянная доступность определенного набора лекарственных препаратов является ключевым звеном в системе обеспечения национальной безопасности. В этой связи, фармацевтическую индустрию следует рассматривать как одну из ключевых отраслей национальной промышленности любой страны, влияние которой, прямо или косвенно, простирается на все сферы жизнедеятельности современного общества и государства. В то же самое время, фармакологическая наука является важнейшим звеном, жизнеобеспечивающим всю медико-фармацевтическую систему [Шут Н., 2012; Hogarth T., 2010].

### ***Состояние исследований в мире***

Динамика развития мирового здравоохранения наглядно демонстрирует, что применение средств лекарственной терапии постоянно ширится. В настоящее время продукция отрасли доступна в виде таблеток, растворов для инъекций, ингаляционных препаратов, мазей, гелей и прочих готовых форм, содержащих одну или несколько активных фармацевтических субстанций. Высокая эффективность при лечении многих болезней, скорость, удобство и простота применения, неинвазивный характер лечения, снижение зависимости от конкретного места прохождения лечения – это не полный список преимуществ, которые предоставляют современные средства лекарственной терапии по сравнению с другими видами лечения. Спектр использования продукции



современной фармацевтики чрезвычайно и широк, и при этом постоянно охватывает все новые области терапевтических индикаций [ClinicalPharmacologyinHealthCare, TeachingandResearch, 2012].

#### *Основные направления исследований*

Фармакология как отдельная область медицины существует уже более 40 лет и занимается разработкой инновационных лекарственных средств и препаратов, изучением самых различных проблем лекарственной терапии, начиная с методологии клинических испытаний и метаболизма лекарственных средств (с начала 60-х гг.) и заканчивая молекулярной фармакогенетикой и фармакоэкономикой (конец 90-х гг.). Фармакология является одной из наиболее бурно развивающихся областей медицины в мире. Тесная кооперация химиков, биологов, провизоров и фармакологов является важной движущей силой развития современной фармакологической науки [OmtaS.W., 2012].

Как ожидается, в ближайшие годы в мировой фармакологии следует ожидать появления новых подходов в исследованиях. В частности, будут разработаны новые пути изучения механизмов действия лекарств, основанные на данных о структуре и функции известных и, особенно, новых биомишеней. В настоящее время известно всего около 500 мишеней. Предполагается возможность установления структуры 5–10 тыс. новых биомолекул, обладающих свойствами биомишеней. Это повлечет за собой синтез новых лигандов – лекарственных средств, которые будут более эффективными и безопасными.

Значительное внимание будет уделено такой проблеме, как «новые» пациенты», их генотипированию и индивидуальным откликам на лекарства, то есть особое развитие получит персонализированная медицина, реализованная через фармакогеномику. Особое внимание будет уделяться проблеме кросс-резистентности – устойчивость клеток к тем препаратам, которые не использовались для отбора резистентных клеток (или для лечения). В этом случае необходимо учитывать следующие механизмы: 1) изменение скорости и направления метаболизма лекарств; 2) изменение активности или экспрессии определенных клеточных белков, таких как Р-гликопротеины, МЛУ-ассоциированный протеин (MRP), глутатион-S-трансфераза, протеинкиназа С; 3) изменения в клеточной физиологии, связанные с трансформацией структуры клеточной мембраны, цитозольного рН и характеристик внутриклеточного транспорта мембранных элементов (структура и функционирование лизосом); 4) формирование феномена десинтезациинейрорецепторов [BrinsmeadC., 2010; Головенко Н.Я., 2013].

В современной мировой фармакологии находят применение самые разные прогрессивные научные технологии из **геномики**. Например, иллюстрацией приложения геномики к фармакологии может быть гиперлипидемия, обусловленная генетическим

вариантом В1В1 серт-гена. На этом принципе создано инновационное лекарственное средство правастатин. Как прогнозируется, фундамент фармакологии составят **протеомика** – новая область биологии, позволяющая осуществить изучение белков в организме человека и **метабомика** – идентификация и количественное определение всех метаболитов, синтезируемых (или находящихся) в данных клетках, тканях, органах и в биологических жидкостях. Исследования, ведущиеся в этих отраслях, способствуют созданию новых диагностических тестов и лекарственных препаратов нового поколения [Головенко Н.Я., 2013; Шабанов П.Д., 2013; Brinsmead С., 2010].

В связи с огромным количеством данных особое значение уделяется информационным ресурсам (информатикам). **Биоинформатика** – использование вычислительной техники, математики и информационной теории для анализа и моделирования молекулярно-биологических систем, в особенности систем, состоящих из генов, нуклеиновых кислот, белков и метаболитов. **Хемоинформатика** – применение методов информатики для решения химических проблем. Прогноз физико-химических свойств молекул (в частности, липофильности, водорастворимости). **Биофармацевтическая информатика** – создание баз данных фармакокинетических параметров лекарств и их лекарственных форм [Головенко Н.Я., 2013].

Значительное развитие получают такие высоко значимые компьютерные методы, используемые в конструировании лекарств, как: а) молекулярное моделирование; б) виртуальный скрининг; в) дизайн новых лекарственных препаратов *denovo*; г) оценка свойств «подобия лекарству»; д) моделирование связывания лиганд-мишень; е) консенсусные модели [Головенко Н.Я., 2013; Brinsmead С., 2010].

В мире проводится масса экспериментальных исследований, направленных на появление нового класса фармакологических средств – **механических лекарств**. На их основе возможно создание микророботизированных систем. Их использование, порядок, срок работы и вывода из организма будут зависеть от конкретных задач. На основе этих технологий в перспективе могут быть созданы аналоги эритроцитов, тромбоцитов, иммунных клеток, а также респициты, клотоциты и макрофагоциты и т.д. [Каркищенко Н.Н., 2006; Шабанов П.Д., 2013].

#### *Наиболее значимые достижения последних лет*

Фокус исследований ученых-фармакологов направлен на поиск препаратов от наиболее актуальных заболеваний современности. Например, найденный новый химический класс фармакологических шаперонов открывает новые возможности в лечении болезни Альцгеймера. При болезни Паркинсона найден инновационный метод замены афункциональных дофаминовых нейронов стволовыми клетками, выделенными из

костного мозга. Ярчайшим достижением последнего времени в области фармакологии стало одновременное открытие несколькими странами лекарства от высоко опасной геморрагической лихорадки Эбола. Ученые в области поиска новых эффективных антибактериальных средств, к которым не сформирована резистентность микроорганизмов нескольких стран максимально близко подошли к открытию новых классов таких соединений, поэтому в ближайшее время ожидается прорыв в этом направлении.

### ***Основные тренды***

Основной тенденцией развития мировой фармакологии 21 века стало динамичное развитие молекулярной фармакологии. Сегодня наибольшее количество исследований посвящено поиску биологических молекулярных рецепторов, являющихся субстратом развития различных заболеваний и созданию новых классов лекарственных средств – таргетных препаратов, предназначенных для персонализированного лечения заболеваний.

### ***Состояние исследований в России***

Российская фармакологическая наука является неотъемлемым элементом отечественной медицины и насчитывает несколько веков поступательного развития. Начало 2000-х годов стало для российской фармакологии периодом ренессанса с появлением магистральной Федеральной целевой программы «Фарма 2020», призванной радикально решить сложившуюся неблагоприятную ситуацию. В настоящее время российская фармакологическая наука и химико-фармацевтическая промышленность «обзаводится» условиями для опережающего развития. Построены современные химические лаборатории, ведется государственная и частно-государственная финансовая поддержка разработки новых формул и проведения различных экспериментов. В результате реализации программы запланировано достижение следующих целей: увеличение номенклатуры производства лекарственных препаратов, произведенных на территории Российской Федерации, в том числе увеличение доли инновационных препаратов в портфелях локальных производителей; импортозамещение на отечественном фармацевтическом рынке; обеспечение лекарственной безопасности Российской Федерации и некоторые другие. Поставленные цели являются своеобразным вызовом отечественной фармакологии, поскольку лишь при ее развитии станет возможным полная реализация задач ФЦП [Савчук Н., 2013].

Безусловно, не теряют своей актуальности исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов, поскольку это поможет на первом этапе заместить импортные препараты на отечественные с аналогичным качеством и биофармацевтическими показателями. Кроме того, исследования биоэквивалентности позволяют сделать

обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов по относительно меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении клинических исследований.

#### *Основные направления исследований в России*

Изучение официальных ресурсов российских научно-исследовательских институтов, кафедр фармакологии университетов и публикаций отечественных ученых-фармакологов дало возможность сформулировать общую картину уровня и направлений исследований по данной дисциплине в России. К наиболее развитым и «популярным» направлениям в России относятся **исследования по скринингу и доклиническому изучению** новых или усовершенствованных нейрпсихотропных веществ (антидепрессантов, транквилизаторов, ноотропов, обезболивающих и противоалкогольных средств, антипсихотиков); сердечно-сосудистых средств (антиангинальных, антиаритмических, цереброваскулярных, гемореологических); средств, снижающих синдром отмены, физическую и психическую зависимость от алкоголя, предрасположенность к злоупотреблению наркотиков; веществ, повышающих адаптацию организма к неблагоприятному воздействию факторов внешней среды. Очевидно, что исследованиями охвачено подавляющее большинство медицинских проблем, угрожающих жизни и здоровью нации. По-прежнему актуально доклиническое экспериментальное изучение фармакологической активности биологически активных веществ растительного и животного происхождения (в том числе нативных комплексов) на предмет выявления специфических видов активности. За рубежом, напротив, исследование экстрактов относительно мало по сравнению с синтетическими препаратами, полученными методами направленного синтеза, хотя в последнее годы это направление переживает взрывное развитие.

За последние несколько лет отмечается рост ультрасовременных исследований, посвященных определению новых мишеней для фармакологического воздействия – рецепторных комплексов, связанных с ними систем трансмембранной передачи сигнала, вторичных посредников; поиску эндогенных регуляторов клеточных функций; изучению зависимости «структура-эффект», а также количества отчетов о проведенных клинических испытаниях [Укусова Е., 2009]. Сенсацией стало предложенное российскими учеными в 2014 году лекарство, разработанное на основе интерферона, показавшее свою высокую эффективность в экспериментах на животных, инфицированных вирусом Эбола.

Примечателен интерес отечественных фармакологов и патофизиологов к изучению механизмов и закономерностей функционирования прогениторных клеток в норме и при патологии, изысканию и изучению новых фармакологически активных веществ,

стимулирующих функции стволовых клеток и регенерацию тканей; изучению механизмов и закономерностей развития дизрегуляторных заболеваний, изысканию и изучению новых фармакологически активных веществ для их профилактики и терапии; проведению клинических исследований, направленных на генерацию новых знаний в областях этиологии, патогенеза, профилактики и лечения социально значимых заболеваний для формирования инновационных технологий диагностики и терапии, их апробации и последующей трансляции в практическую медицину. Развитие последних перечисленных направлений сможет реально вывести российскую фармакологию на один уровень с ведущими мировыми школами. Пока же исследования находятся лишь на стадии планирования или стадии эксперимента.

#### *Имеющиеся достижения*

Мониторинг научно-технологического развития приоритетных направлений, проводимый сетью отраслевых центров прогнозирования, позволил выявить основные технологические направления, соответствующие мировому уровню: создание механизмов направленного сайт-специфичного мутагенеза; разработка методов направленного мутагенеза в стволовых клетках, соматических клетках, во взрослых организмах; создание коллекций клеточных линий и линий животных – моделей социально значимых болезней (онкологических, аутоиммунных, нейродегенеративных, инфекционных и др.); выявление веществ, обладающих сродством к молекулам-мишеням и активирующих либо блокирующих определенные мишени путем специфического связывания; разработка клеток-продуцентов биологически активных соединений; определение оптимальных систем для производства отдельных веществ, в т.ч. клеток прокариот и эукариот, растений и животных, разработка технологий их культивирования, повышение производительности гибридом; создание наноструктурированных биоактивных веществ и методов целевой доставки белковых препаратов, в т.ч. с помощью нанотехнологий, в отдельные органы, ткани и органеллы; совершенствование технологий и оборудования для биотехнологического производства; поиск новых биологических объектов – потенциальных продуцентов белковых веществ и моноклональных антител; проведение скрининга биотехнологических производных с целью выявления наиболее эффективных и безопасных в ряду веществ одной фармакотерапевтической направленности; изучение механизмов развития инфекционных и онкологических болезней, определение роли иммунной системы и особенностей ее функционирования при патологии; выявление роли иммунокомпетентных клеток, антигенраспознающих и антигенпрезентирующих структур, отдельных цитокинов, клеточных рецепторов, сигнальных внутриклеточных молекул в патогенезе опухолевых болезней, а также в развитии и разрешении инфекционных

процессов; вскрытие конкретных факторов, лежащих в основе несостоятельности иммунного ответа при онкологических и инфекционных (туберкулез, малярия, СПИД) болезнях; синтез новых генетических конструкций для продукции антигенов возбудителей инфекционных болезней и опухолевых антигенов и создание векторов для введения в организм; определение углеводных детерминант и белков-переносчиков, обеспечивающих оптимальный уровень иммунного ответа на вакцины; поиск способов, позволяющих избежать развития аутоиммунных реакций при применении конъюгированных и ДНК-вакцин; разработка новых биологических систем для продукции вакцин; скрининг вакцинных кандидатов с целью выявления наиболее эффективных и безопасных [Прогноз научно-технического развития России: 2030, 2014].

### *Сопоставление с состоянием исследований в мире*

Не смотря на все предшествующие достижения и сформировавшиеся известные российские (в основном в масштабах стран СНГ) фармакологические школы, к сожалению, отечественная фармакология сегодня сохраняет консервативные черты. По подавляющему большинству фармакологических групп в России нет отечественных «заменителей» иностранных лекарств. В России в настоящее время, например, нет ни одного зарегистрированного отечественного препарата для таргетной терапии [Стратегическая программа исследований технологической платформы «Медицина будущего», 2013].

Уровень исследований до последнего времени был низок и базировался на инициативных коллективах. В России мощно развито направление фитофармакологии и создание БАД, но, в то же самое время, практически не представлено направление по созданию высокоэффективных инновационных синтетических препаратов.

Количество публикаций российских ученых в области фармакологии, токсикологии и фармацевтики <sup>19</sup> в базе Scopus за период с 1996 по 2013 г. составляет 8713 работ, США -273371, Германии- 60619, Бразилии -23087. Вклад России в глобальные исследования области фармакологии, токсикологии и фармацевтики в период с 1996 по 2013 г. по индексу Хирша составляет 82, США- 423, Германии- 231, Бразилии -110

### *Проблемы и анализ их причин*

Среди наиболее **заметных проблем** отечественной фармакологии отмечается дефицит высококвалифицированных кадров, непроработанность патентного законодательства, низкая инфраструктурная и инвестиционная обеспеченность. Очевидно, что накопившийся комплекс проблем в российской фармакологии является следствием

<sup>19</sup> SCImago Journal & Country Rank, 2014

отсутствия необходимого финансирования данной области науки, отсутствие внимания к низкому уровню (по сравнению с мировым) подготовки специалистов, низкий спрос на изобретения в области разработки инновационных препаратов со стороны отечественных фармацевтических компаний, обусловленный олигополией на рынке лекарств иностранными компаниями.

### ***Пути преодоления проблем***

Как показывает практика, борьба с упадком в определенной отрасли – сложная задача, возлагающаяся в большей степени на государство. При этом не достаточно проводить только финансовые вливания в ее развитие. Требуется комплексный подход к проблеме, составление поэтапного плана действий. Первым проявлением повышенного внимания государства к восстановлению российской фармацевтической индустрии и переходу ее на опережающий путь развития стало принятие среднесрочной Федеральной целевой программы «Стратегия развития фармацевтической промышленности в Российской Федерации на период до 2020 года». Основными путями преодоления отставания России в области фармакологии видятся: принятие новой программы по подготовке высококвалифицированных специалистов и привлечению иностранных ученых, подготовка специалистов в области компьютерного (IT) моделирования в фармакологии; оптимизация патентного законодательства, принятие национального плана лекарственного импортозамещения, развитие сети научно-исследовательских институтов фармакологии и корпоративных R&D центров и др. С некоторыми из наиболее актуальных проблем уже справляется принятая ФЦП «Фарма 2020» [Стратегия развития фармацевтической промышленности..., 2009].

### ***Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем***

В рамках научной платформы «Фармакология» научное сообщество совместно с Минздравом России, определи следующие перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения:

- поиск новых регуляторов функциональной активности рецепторов, ионных каналов, ферментов, элементов систем трансдукции сигнала, механизмов генной экспрессии;
- поиск фармакологически активных веществ в рядах химических соединений, сходных по влиянию с эндогенными низкомолекулярными регуляторами;

- создание миметиков физиологически активных пептидов, биотехнологических препаратов, конструкций, направленных на модуляцию генной экспрессии;
- создание системы анализа и отбора перспективных соединений на возможно более ранних стадиях с последующим их развитием;
- исследования в области создания экспериментальных моделей лабораторных животных, имитирующих патологические состояния человека (трансляционные модели);
- исследовать состояние регуляторных систем на клеточном уровне применительно к конкретной патологии для определения возможных фармакологических мишеней;
- исследовать *in silico*, физико-химическими, биохимическими, молекулярно-генетическими методами лиганд-рецепторные взаимодействия с целью выработки концепции экзогенного регулятора;
- поиск генетических детерминант патологических состояний для определения перспектив фармакогеномных решений;
- разработка фармакогенетических подходов к индивидуализации фармакотерапии с комплексным анализом фармакодинамики и фармакокинетики при монотерапии и при лекарственном взаимодействии;
- внедрение в фармацевтику методологии лигандного взаимодействия для создания лекарственных форм с направленным транспортом действующих субстанций;
- развитие методов визуализации для анализа механизмов действия лекарств у человека и индивидуализации фармакотерапии;
- анализ генетического контроля систем биотрансформации и оптимизация схем лечения при отдельном и сочетанном применении препаратов;
- выявление полиморфизмов, значимых для взаимодействия лекарства с биомишенью для предикции эффекта и исключения побочных действий;
- выявление причинной связи полиморфизмов с фенотипом состояния и зависимых от генной экспрессии внутриклеточных каскадов, определяющих отклонения от физиологической нормы, с целью формулировки концепции новой фармакологической мишени;
- программно-целевое планирование научно-исследовательских работ, включающих физиологические, биохимические, патофизиологические, фармакологические, химико-фармацевтические, клинические исследования,



направленные на определенную патологию, с постановкой конкретных, нерешенных задач фармакотерапии;

- обучение студентов и врачей научно обоснованному применению лекарств, организация информационной службы в сфере обращения лекарств;

Кроме того, создание новых перспективных лекарственных форм. Помимо существующих форм: ингаляции, спреи, аппликации, безыглекционные парентеральные формы и т.д., важным направлением является создание пролекарств, неактивных вне организма, но активирующихся при попадании в организм [Шабанов П.Д., 2013].

## **2.10. Репродуктивное здоровье**

### ***Внешние драйверы развития направления в мире и России***

Репродуктивное здоровье предполагает не только отсутствие болезней и физических дефектов по всем вопросам, касающимся репродуктивной системы, ее функций и процессов, а также полное физическое, социальное и психическое благополучие. Однако в последнее время появились сообщения, которые вызывают серьезную озабоченность в связи с развитием репродуктивных проблем человечества. Если естественный прирост населения не изменится, то по данным Росстата к 2050 году население России составит всего 130 млн. человек (по данным ООН – до 107,8 млн. человек). Распространённость бесплодного брака в некоторых регионах России превышает критический уровень и составляет от 8 до 19,6%, отмечается низкий репродуктивный потенциал молодёжи, вступающей в семейную жизнь. Считается, что при увеличении количества бесплодных браков до 15% от общего числа семейных пар неблагоприятную демографическую ситуацию уже можно рассматривать как серьёзную проблему для здравоохранения, общества и государства. При этом имеют место нарушения в репродуктивной системе у одного или одновременно у обоих супругов: женский фактор доказан у 40% случаев, мужской – в 45%, сочетанный – в 15%. Поэтому предметом современных исследований является изучение на различных уровнях нарушений функций репродуктивной системы мужчин и женщин, а также создание новых технологий, нацеленных на решение этих проблем.

### ***Состояние исследований в мире***

#### ***Основные направления исследований***

Значительный прогресс, связанный с репродуктивной медициной, отмечается за рубежом. Обсуждаются различные аспекты нарушения функциональности системы репродукции у человека и методы их коррекции. Появились данные о затруднении процесса зачатия у пациенток, страдающих бронхиальной астмой [Juul Gade E. et al., 2014].

Установлено, что потребление фолатов улучшает результат вспомогательных репродуктивных технологий, а именно повышает показатели имплантации, клинической беременности и рождения живого ребенка [GaskinsAJ. et al., 2014]. Детергенты, включая дидецилдиметиламмоний хлорид (DDAC) и алкилдиметилбензилхлорид (ADBAC), значительно снижают фертильность у мышей [MelinV.E. et al., 2014].

Ведутся исследования в направлении поиска новых таргетных мишеней для коррекции функциональных нарушений репродуктивной системы. Обнаружен калиевый канал Kir7.1, имеющий наибольшее значение в контроле сокращений гладких мышц матки и поэтому может быть потенциально полезен в случае послеродового кровотечения у женщин [McCloskey C. et al., 2014].

Особое значение в области репродуктивного здоровья приобретают исследования, связанные с вопросами экстракорпорального оплодотворения. Недавно было выполнено первое пилотное клиническое исследование для оценки традиционной технологии экстракорпорального оплодотворения с новым упрощенным методом культивирования эмбрионов, в результате которого показано, что уровень оплодотворения и имплантации, достигаемый в упрощенной системе, сравним с таковыми при традиционном подходе [Van Blerkom J. et al., 2014]. Изучаются последствия экстракорпорального оплодотворения, дети с аутизмом, родившиеся благодаря использованию репродуктивных технологий, не отличаются от детей, родившихся естественным образом по геномным характеристикам [Ackerman S. et al., 2014]. Активно обсуждаются вопросы использования сравнительно новых технологий array-CGH – микрочиповой сравнительной геномной гибридизации [Sifakis S. et al., 2014] и SNP-arrays - микроматриц на основе однонуклеотидных замен для предимплантационной генетической диагностики [Keren B., 2014].

Активно ведутся исследования мужского бесплодия и разрабатываются различные подходы для его коррекции. Показано негативное воздействие вирусов, включая вирус гепатита В, простого герпеса на бесплодие у мужчин [Shi L. et al., 2014]. Изучаются последствия метода интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит, который уже сейчас получает все большее распространение в лечении бесплодия. Установлено, что костномозговые мезенхимальные стволовые клетки обладают способностью к передифференцировке в сперматогеноподобные клетки, способствуя восстановлению эндогенной фертильности, и могут использоваться как альтернативный вариант терапии бесплодия, связанного с азооспермией, после химиотерапии рака [ZhangD. et al., 2014].

Рассматривается важность потенциала OMICS технологий (эпигеномики, геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики), предоставляющих огромное количество информации, касающейся сложных биологических процессов, участвующих в

репродуктивном благополучии [EgeaRR. et al., 2014]. Активно развиваются биоинформационные исследования [SabetianS. et al., 2014].

Делаются акценты на использование технологии секвенирования следующего поколения применительно к исследованиям причин бесплодия [Werner T., 2014]. Обсуждаются вопросы заинтересованности общества и государства в необходимости полногеномного скрининга среди новорожденных в США [GoldenbergAJ. et al., 2014].

В качестве прикладного аспекта исследований оказались чрезвычайно полезными технологии по типу EEVA, EmbryoScope, основанные на непрерывной фотосъемке эмбриона, что позволяет оценивать качество полученных при ЭКО эмбрионов на самых ранних стадиях их развития [CampbellA. et al., 2013].

Обсуждаются возможности эктогенеза как технологии будущего для альтернативного воспроизводства у женщин, имеющих проблемы с зачатием и вынашиванием ребенка [Jedrusik A., 2013]. Компьютерная лапароскопия предлагается как минимально-инвазивная хирургическая процедура, использующаяся для сохранения беременности, а также для лечения бесплодия [Choussein S. et al., 2014].

#### ***Наиболее значимые достижения последних лет.***

Рак яичников является наиболее сложным заболеванием репродуктивной системы женщины, диагностируется, как правило, лишь на поздней стадии в связи с отсутствием ярко выраженных симптомов на ранних этапах развития. Поэтому одним из важных достижений последних лет можно назвать работу по выявлению биомаркера стволовых клеток яичника Lgr5 с помощью которого рак можно будет обнаружить гораздо раньше, и, таким образом, более эффективно лечить заболевание [NgA. et al., 2014]. Разработан новый таргетный препарат тробананиб, эффективно ингибирующий рост кровеносных сосудов, необходимых для метастазирования и прогрессирования опухоли, который проходит первые клинические испытания [Monk VJ. et al., 2014].

Применение модифицированной спермы для внедрения генетического материала стало прорывом не только в фундаментальных исследованиях, но и для медицины в целом, позволяя улучшать здоровье будущих поколений [Chandrashekrana. et al., 2014].

Важным достижением в области репродуктивного здоровья, благодаря изучению сигнального клеточного пути факторов *Hippo* и *Akt* стал метод стимулирования активности яичников в лабораторных условиях для получения яйцеклеток с последующей трансплантацией в организм [Kawamura K. et al., 2013].

Активно развивается направление исследований предимплантационной диагностики, особое место в исследованиях репродуктивной функции у мужчин и женщин занимает геномика, протеомика, транскриптомика, эпигеномика. Недостаточная

эффективность лекарственных препаратов для лечения опухолей органов репродуктивной системы способствует активному поиску таргетных лекарственных препаратов для коррекции этих нарушений. Стоит важная задача в решении этических вопросов относительно экстракорпорального оплодотворения.

### ***Состояние исследований в России***

#### *Основные направления исследований в России*

В России выполняются исследования, направленные на комплексное изучение факторов, влияющих на функциональность репродуктивной системы. Основные направления исследований в России сосредоточены на определении факторов, влияющих на развитие заболеваний в акушерстве, гинекологии, репродуктологии, андрологии и неонатологии. В центре внимания отечественных исследователей - сохранение и восстановление репродуктивного здоровья, повышение репродуктивного потенциала, снижение показателей заболеваемости и смертности.

#### *Имеющиеся достижения*

Установлено, что дезорганизация соединительной ткани с нарушением соотношения ряда структурных белков, ответственных за архитектуру экстрацеллюлярного матрикса является основой для развития слабости родовой деятельности, что в совокупности с генотипическими данными по маркеру LAMC можно использовать в качестве предикторов для формирования группы риска и возможного прогнозирования слабости родовой деятельности [Кан Н.Е. и др., 2014].

Исследуются различные аспекты осложнения беременности. В частности обнаружена связь полиморфизма гена ESR1 у матерей с преждевременным разрывом плодных оболочек, а также отмечается важность генотипа плода по этому маркеру на течение беременности [Kan NE. et al., 2014]. Показаны особенности цитокинового профиля [Ziganshina MM. et al., 2013], изучаются вопросы алоиммунизации у пациенток с привычным выкидышем [Кречетова Л.В. и др., 2014]. Особое значение предается исследованию беременности у онкологических пациенток [Мартынов С.А. и др., 2014]

Значительная доля исследований посвящена изучению факторов, вызывающих бесплодие у мужчин [Колесникова Л.И. и др., 2013]. Исследуются различные аспекты использования вспомогательных репродуктивных технологий [Kalugina AS., 2014]. Определена высокая прогностическая способность пульсационного индекса в маточных артериях в 11–13 недель в отношении осложнений беременности с ранней клинической манифестацией, тяжелым гестозом и сочетанными акушерскими осложнениями [Савельева Г.М. и др., 2013].

***Сопоставление с состоянием исследований в мире. Проблемы и анализ их причин. Пути преодоления.***

Количество публикаций российских ученых в области Репродуктивной медицины<sup>20</sup> в базе Scopus за период с 1996 по 2013 г. составляет 121 работа, США -21639, Германии- 4838, Бразилии -1753. Вклад России в глобальные исследования области Репродуктивной медицины в период с 1996 по 2013 г. по индексу Хирша составляет 20, США- 161, Германии- 99, Бразилии -49.

Стоит отметить отставание исследований в области репродуктивного здоровья в РФ от мирового уровня. Отмечается отставание в области постгеномных, клеточных технологий, так например, отсутствуют работы, использующие технологию NGS для предимплантационного генетического скрининга, позволяющей выявлять хромосомные аномалии у эмбрионов. Кроме того, в настоящее время ощущается потребность в разработке методов и устройств для улучшения качества вспомогательных репродуктивных технологий.

Слабое развитие партнерства между учеными, клиницистами, биоинформатиками показывает отсутствие системных исследований в области репродуктивной медицины в нашей стране. Поэтому решением для этой проблемы будет вовлечение специалистов смежных областей в исследования вопросов репродуктивного здоровья человека. Как и по другим направлениям, использующим высокопропускные геномные технологии необходимо частичное импортозамещение реактивов и расходных материалов за счет создания и развития отечественного рынка реактивов; обучение специалистов, владеющих всеми необходимыми знаниями и навыками для анализа данных.

***Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем***

В рамках научной платформы «Репродуктивное здоровье» научное сообщество совместно с Минздравом России, определили следующие перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения:

- исследования, направленные на разработку диагностических тест-систем для ранней неинвазивной пренатальной диагностики хромосомных и моногенных заболеваний;
- разработка новых методов диагностики и лечения в период беременности, в родах и в послеродовом периоде, основанные на внедрении молекулярно-генетических методов, протеомного анализа;

---

<sup>20</sup> SCImago Journal & Country Rank, 2014

- созданию новых методов профилактики невынашивания беременности и преждевременных родов;
- разработка новых технологий прогнозирования, диагностики, профилактики и коррекции нарушений здоровья новорожденных;
- разработка новых технологий прогнозирования и профилактики тяжелых последствий перинатальных поражений центральной нервной системы у детей раннего возраста с высоким риском инвалидизации и системы реабилитации детей-инвалидов;
- совершенствование диагностики, лечения и реабилитации при гинекологических заболеваниях путем разработки высокоэффективных клинико-морфологических и молекулярно-генетических маркеров их течения, прогрессирования и рецидивирования;
- разработка и внедрение персонифицированных методов неинвазивной диагностики и лечения бесплодия;
- исследования, направленные на создание стратегии канцеропревенции в гинекологии на основе разработки маркеров для ранней диагностики предраковых и пограничных заболеваний.

## **2.11. Профилактическая среда**

### ***Внешние драйверы развития направления***

По данным Организации Объединенных Наций, от 25 до 33% регистрируемых в мире заболеваний напрямую связаны с низким качеством среды обитания. Однако при выявлении причинно-следственной связи между состоянием среды обитания человека, его питания и заболеваемостью не всегда применяются критерии, принципы и методы эпидемиологических исследований, принятые на международном уровне.

В России хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются причиной 75% всех смертей. При этом на долю сердечно-сосудистых заболеваний приходится около 55 %, а на долю онкологических заболеваний около 15% всех смертельных исходов [Мировая статистика здравоохранения, 2012]. Основной причиной высокой смертности является недостаточное развитие мер профилактики ХНИЗ. В России была создана концепция единой профилактической среды, которая в последствие была одобрена всей международной медицинской общественностью. Развитие мер профилактики ХНИЗ является существенно менее затратным в сравнении с развитием методов лечения этих заболеваний. При этом, вклад профилактических мер в снижение смертности от ХНИЗ весьма существенный. В настоящее время интерес к исследованиям в области научного

сопровождения формирования единой профилактической среды весьма высок. Профилактическая среда охватывает весьма обширный круг проблем.

Необходимость исследований обусловлена продолжающимся ухудшением состояния здоровья населения Российской Федерации, происходящим под воздействием неблагоприятных факторов среды обитания (как природного характера, так и антропогенного), и увеличением распространенности экологически зависимых заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии.

### ***Состояние исследований в мире***

#### *Основные направления исследований*

При анализе публикаций, содержащихся в базе данных NCBI, было установлено, что в **области фундаментальных исследований** наиболее интенсивно работа ведется по нескольким основным направлениям: выявление факторов риска наиболее распространенных социально-значимых ХНИЗ, изучение механизмов вклада различных факторов риска в формирование ХНИЗ с помощью методов геномного, протеомного и метаболомного анализа. Наибольшее внимание уделяется изучению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, онкологических заболеваний, хронических респираторных заболеваний, а также факторов риска диабета. Помимо этого активно изучаются факторы риска других неинфекционных заболеваний: заболеваний почек, неврологических патологий. Итальянские исследователи занимаются разработкой стратегии профилактики хронических заболеваний почек [Conte G, 2014].

Ученые уделяют немало внимания проблеме изучения риска заболеваемости ХНИЗ в связи с различными социально-экономическими факторами. Например, было установлено, что низкий уровень дохода у индийской молодежи связан с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [Kinra S, 2014]. Не остается без внимания зарубежных исследователей проблема изучения вклада генетического фактора в развитие ХНИЗ.

Множество исследований посвящено изучению предрасположенности к развитию заболеваний, на основе анализа генетического полиморфизма. Однако на сегодняшний день не существует единой теории, которая позволяла бы систематизировать полученные знания о системе полиморфизмов и предрасположенности к определенным заболеваниям. Представляет интерес дальнейшее изучение эпигенетических маркеров факторов риска ХНИЗ и эпигенетических маркеров ХНИЗ. Развивается область научного обоснования и обеспечения методического сопровождения по разработке и реализации программных механизмов формирования здорового образа жизни. Британские ученые провели

исследование, целью которого было установить, как знания о здоровой пище влияют на отношение к здоровому питанию. Выяснилось, что чем больше студенты осведомлены, тем лучше их отношение к здоровому питанию [Cooke R, 2014].

**В области прикладных исследований** наиболее популярным является направление по эпидемиологическому мониторингу ХНИЗ. Мониторинг ХНИЗ позволяет оценивать заболеваемость основных социально-значимых патологий и, соответствующим образом распределять ресурсы для реализации необходимых методов профилактики. Результаты эпидемиологических исследований ХНИЗ используются для создания эпидемических моделей, которые позволяют прогнозировать развитие эпидемической ситуации, а также позволяют виртуально подбирать и тестировать применение различных методов профилактики.

Одним из наиболее важных направлений является разработка методов ранней диагностики ХНИЗ. Например, для ранней диагностики рака поджелудочной железы с помощью методов протеомики был предложен перспективный маркер - серин / треонин стресс киназа 4 [Mirus JE, 2014]. Китайскими специалистами был предложен новый маркер для ранней диагностики инфаркта миокарда: ген Iск (лимфоцит специфичной тирозин киназы), экспрессия которого значительно меняется при остром инфаркте миокарда [Xu F, 2014]. Не отстает и аппаратная ранняя диагностика ХНИЗ. Множество работ посвящено развитию методов визуализации опухолей на ранних стадиях, с помощью методов компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии [Lorci E, 2014]. В настоящее время улучшается диагностика кардиологических патологий: совершенствуются методы эхокардиографии и доплерографии. Полным ходом идет переоснащение клиник и больниц. Еще одним направлением является разработка методов коррекции факторов риска развития ХНИЗ.

Ожирение является фактором риска развития ишемической болезни сердца. Специалисты из США занимаются разработкой и клиническим тестированием новых препаратов для снижения массы тела [Cunningham JW, 2014]. Был протестирован метод коррекции липидного профиля крови с недостатком омега-3-полиненасыщенных жирных кислот при помощи нового препарата VASCAZEN на основе комплекса высокоочищенных омега-3-полиненасыщенных жирных кислот [Shaikh NA, 2014]. Зарубежными исследователями ведутся разработки в области создания условий для здорового питания населения, а также обеспечения безопасности пищевых продуктов [Onjong NA, 2014]. Не менее актуальным остается направление по обеспечению экологической безопасности человека. Активно ведется разработка оценки экологической обстановки. Для комплексной оценки экологической обстановки и выявления загрязнения



окружающей среды тяжелыми металлами специалистами из США был применен метод хемометрики [Olawoyin R, 2014].

#### *Наиболее значимые достижения последних лет*

Среди самых выдающихся достижений медицинской науки в области профилактической среды по версии сайта [discovery.com](http://discovery.com) было отмечено создание средства для пред-экспозиционной профилактики ВИЧ-инфекции. Сегодня во всем мире, более 30 миллионов взрослых и 2,5 миллиона детей ВИЧ-инфицированы. СПИД является второй наиболее распространенной причиной смерти среди молодых людей в возрасте от 20 до 24 лет. Профилактика ВИЧ-инфекции-это большой успех для медицинской науки.

Еще одним достижением в области профилактики социально-значимых заболеваний по версии [discovery](http://discovery.com) является создание первой вакцины против рака шейки матки. В последние годы было установлено, что рак шейки матки тесно связан с некоторыми штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ). Впервые, для профилактики рака была разработана вакцина, специально ориентированная на онкогенные штаммы ВПЧ, а также против штаммов, вызывающих генитальные бородавки [<http://www.discovery.com/>, 2012].

Важным достижением последних лет является создание компьютерных системы мониторинга ХНИЗ. Эти системы позволяют планировать и оценивать эффективность профилактических и лечебных мероприятий, а также рационально распределить ресурсы для проведения необходимых мер профилактики заболеваемости [Jdanov DA, 2014].

#### *Основные тренды*

К основным трендам, определяющим развитие профилактической среды на сегодняшний день можно отнести биоинформационные и геномные технологии. **Геномные технологии** - новый тренд в области профилактической медицины. Драйвером для развития геномных технологий в профилактической медицине является разработка новых методов анализа генома и появление новых знаний о том, какой вклад в развитие заболеваний вносит генетический фактор. Сегодня исследователи во всем мире работают над проектом по полному картированию генома человека, занимаются определением генов, отвечающих за предрасположенность или развитие социально- значимых заболеваний. В перспективе создание индивидуального генетического паспорта, благодаря чему профилактическая медицина выйдет на уровень персонализированной медицины. [Baranov VS, 2009].

Еще одним трендом является **увеличение роли биоинформационных технологий** в развитии профилактической среды. Драйвер для развития биоинформационных технологий в области профилактической медицины – это огромные перспективы для

мониторинга и профилактики заболеваемости ХНИЗ, путем создания компьютерных моделей и систем мониторингования. Кроме того, биоинформационные технологии - основа анализа массивов данных, которые будут получены в результате различных исследований: эпидемиологические, генетических, протеомных, метаболомных и т.д.

### ***Состояние исследований в России***

#### *Основные направления исследований в России*

Отечественная профилактическая среда охватывает большую область практических и теоретических наук. Среди них основными и наиболее важными научными направлениями профилактической среды **в области фундаментальных исследований** в России являются выявление факторов риска и анализ их вклада в развитие ХНИЗ; изучение взаимосвязи факторов риска между собой; разработка и реализация программных механизмов формирования здорового образа жизни.

**В области прикладных исследований** основными направлениями работы являются: разработка методов коррекции факторов риска; развитие методов ранней диагностики социально-значимых неинфекционных заболеваний; эпидемиологические исследования и мониторинг заболеваемости ХНИЗ; разработки в области создания условий для здорового питания населения, а также обеспечения безопасности пищевых продуктов; обеспечение экологической безопасности человека.

#### *Имеющиеся достижения*

Высокая инвалидность и смертность лиц трудоспособного возраста от ХНИЗ в России отражается на демографических показателях страны и имеет огромное медико-социальное и экономическое значение. Достижения Российских исследователей связаны с оценкой рисков возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Отечественные исследователи активно изучают динамику риска развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин с расстройствами метаболизма жиров. Несмотря на то, что во время 3-летнего наблюдения испытуемые поддерживали относительно стабильную массу тела и показатели липидного обмена риск возникновения фатальных сердечно-сосудистых осложнений существенно увеличился, вероятно, в связи со старением и наличием других факторов [Stryuk RI, 2014].

Помимо этого, Российские ученые занимаются анализом вклада генетического фактора риска в развитие ХОБЛ [Shragina LA, 2014]. Активно ведется разработка стратегии первичной профилактики инсульта [Mamedov MN, 2014]. Российские исследователи успешно протестировали метаболический модулятор ремаксол на пациентах с неалкогольной жировой дистрофией печени в целях коррекции дислипидемии и снижения риска поражений сердца, почек и печени [Stel'makh VV, 2013]. Ведется

разработка Российской компьютерной системы мониторинга риска развития ХНИЗ [Chernykh SP, 2014]. Проводимые исследования позволяют формировать предикторы возникновения и развития социально-значимых хронических неинфекционных заболеваний, прогнозировать течение этих заболеваний, принимать профилактические меры, своевременно проводить адекватное лечение, тем самым снижая людские и экономические потери государства.

### ***Сопоставление с состоянием исследований в мире***

Основные направления Российских исследований в области профилактической среды полностью совпадают с зарубежными направлениями. В области фундаментальных исследований предпочтение отдается анализу факторов риска, изучению взаимосвязи этих факторов и разработке механизмов формирования здорового образа жизни.

В области прикладных исследований наиболее популярными направлениями являются разработка методов ранней диагностики заболеваний и разработка методов коррекции факторов риска. Следует отметить, что зарубежные исследователи существенно опережают Российских ученых в вопросах ранней диагностики. Это обусловлено мощной материально-технической базой исследователей из развитых стран. Одним из наиболее актуальных направлений, как для отечественных, так и для западных ученых являются эпидемиологические исследования. В развитии моделирования развития эпидемических ситуаций и анализа профилактических методов Российская наука незначительно уступает зарубежной, вследствие недостаточного финансирования.

### ***Проблемы и анализ их причин***

На сегодняшний день актуальной проблемой для профилактической среды остается существенное отставание в уровне экономических затрат государства на развитие этой области науки в сравнении с другими развитыми странами. Недостаток финансирования во многом обуславливает невысокий темп развития отечественной профилактической среды.

### ***Пути преодоления***

Решением этой проблемы может служить увеличение государственного финансирования для наиболее актуальных направлений профилактической среды, а также привлечение инвестиций из сферы бизнеса.

### ***Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем***

В рамках научной платформы «Профилактическая среда» научное сообщество совместно с Минздравом России, определи следующие перспективные исследования и

технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения:

- изучение механизмов и анализ совокупности генетических, эпигенетических, биохимических (с использованием метаболомных, липидомных и протеомных технологий) и визуальных маркеров преждевременного и выраженного атерогенеза;
- разработка новых подходов по оценке безопасности новых источников **пищи, в том числе полученных с использованием современных биотехнологий и нанотехнологий** с использованием геномных, постгеномных, протеомных и метаболомных технологий;
- разработка научных основ гигиенической оценки компенсаторно-приспособительных реакций организма человека на воздействие факторов среды обитания для определения риска развития неинфекционных заболеваний;
- обоснование математической модели адаптационной реакции организма в зависимости от фенотипа;
- оценка качественного и количественного вклада "разрушителей эндокринной системы" в развитие эколого-зависимой эндокринной патологии с использованием эпидемиологических, физико-химических и молекулярно-генетических методов;
- разработка научных основ применения питьевых вод с пониженным содержанием дейтерия для немедикоментозной профилактики экологически обусловленных заболеваний;
- изучение генотоксического, мутагенного и потенциального канцерогенного действия новых материалов и технологий (НМТ) для минимизации их воздействия на здоровье человека;
- разработка нормативно-методической базы контроля питьевых вод по показателям окислительно-восстановительной активности;
- обоснование эффективности технологий физической активации питьевой воды для повышения ее биоэнергетической активности и профилактики метаболических нарушений
- эпидемиологическая оценка радиационных рисков заболеваний системы кровообращения в отдаленном периоде после радиационного воздействия в малых дозах;

- создание технологии ранней диагностики преждевременного и выраженного атерогенеза на основе совокупности генетических, биохимических (с использованием метаболомных, липидомных и протеомных технологий) и визуальных параметров;
- разработка методов и технологий контроля безопасности пищевых продуктов;
- создание специализированной продукции здорового питания;
- разработка технологий диагностики безопасности человека и методов направленного повышения индивидуальной устойчивости организма к развитию негативных последствий воздействия факторов внешней среды.

## **2.12. Регенеративная медицина**

Регенеративная медицина - лидирующее направление медико-биологической науки, основанное на использовании знаний существующих в организме человека механизмах регенерации. Главной идеей регенеративной медицины является максимально возможное восстановление структуры и функций поврежденных тканей или органов, путем замены поврежденных структур и/или стимулирования эндогенного потенциала регенерации. В результате максимального лечебного эффекта и восстановления, нарушенных или утраченных функций организма с помощью методов регенеративной медицины, удастся обеспечить повышение качества жизни пациентов.

Регенеративная медицина – комплекс молекулярно-биологических, фармацевтических, клеточных, ткане-инженерных подходов, позволяющих достигать максимально возможного восстановления структуры поврежденных заболеванием или травмой органов и тканей и соответственно максимально-возможного восстановления функций. Регенеративная медицина образовалась в результате взаимодействия нескольких научных дисциплин: эмбриологии, цитологии, молекулярной генетики, геной инженерии и является ярким примером той науки, где грани между фундаментальными и прикладными исследованиями практически стерты. Определяющую роль в регенеративной медицине, играют научно обоснованные подходы, методы и технологии направленные на восстановление и управляемую регенерацию поврежденных тканей и органов, а также сохранение их структуры и функций.

### ***Внешние драйверы развития направления в мире и России***

Большинство методов классической медицины неспособны адекватно восстанавливать измененную заболеванием структуру органов или тканей. Это является причиной перехода заболеваний в хронические формы; снижения функционального и компенсаторного резерва организма, выражающегося в снижении качества жизни;

причиной утраты трудоспособности и причиной инвалидизации. Регенеративная медицина способна изменять исход лечения на максимально-возможно полное восстановление структуры и функций поврежденного заболеванием органа или ткани, что означает выздоровление.

Социально-экономическая эффективность от внедрения методов регенеративной медицины будет достигаться благодаря изменению исходов лечения с хронизации и инвалидизации на выздоровление, что социально-экономически будет выражаться в:

- улучшении качества жизни;
- увеличении продолжительности трудоспособного периода, что особенно актуально в связи с увеличением продолжительности жизни и изменением возрастного состава общества;
- уменьшении заболеваемости;
- сокращении расходов на пожизненную фармакотерапию при хронических заболеваниях;
- сокращении расходов на повторное стационарное лечение;
- снижении социальных затрат на выплаты пособий по инвалидности;
- снижении стоимости лечения, которое будет достигаться по мере масштабирования внедрения методов регенеративной медицины, так как экономическая эффективность любого биотехнологического процесса достигается при больших масштабах производства

### *Состояние исследований в мире*

Регенеративная медицина является относительно новой научной дисциплиной и представляет огромные перспективы для лечения множества заболеваний. Неудивительно, что интерес к науке с таким потенциалом чрезвычайно высок во всем мире.

Аналитические данные сервиса SciVal Spotlight (Elsevier) подтверждают, что регенеративная медицина является одним из приоритетов развития мировой науки.

### *Основные направления исследований*

В результате анализа публикаций из базы данных NCBI pubmed было установлено, что основным направлением исследований зарубежных ученых в области фундаментальной регенеративной медицины является: получение знаний о молекулярных механизмах регуляции дифференцировки, миграции и пролиферации клеток. К наиболее важным направлениям исследований в области прикладной и клинической регенеративной медицины можно отнести создание клеточных и тканеинженерных

продуктов для замещения тканей и органов, а также создание искусственные органов и структур.

*В области фундаментальных исследований* сегодня одним из популярных направлений является регенеративная медицина в стоматологии. Китайские специалисты занимаются изучением механизмов, посредством которых трансмембранный протеогликан синдекан-4 регулирует дифференцировку клеток эпителия десен и развитие зубов [Yan Z, 2014]. Еще одним направлением деятельности ученых в области фундаментальной регенеративной медицины является описание ключевых молекул-регуляторов дифференцировки, миграции и пролиферации клеток, в целях создания методов, позволяющих управлять этими процессами. Множество исследований посвящено изучению мезенхимальных стволовых клеток и способов регуляции их дифференцировки для создания различных тканей и органов в виду того, что мезенхимальные стволовые клетки являются легко доступным материалом. Недавно ученым удалось провести трансдифференцировку мезенхимальных стволовых клеток человека для создания костной ткани в эксперименте на крысах [Chung CG, 2014]. Не менее важными являются исследования посвященные изучению механизмов регуляции дифференцировки, пролиферации и иммуномодуляции мезенхимальных стволовых клеток. Было обнаружено, что в регуляции этих процессов в мезенхимальных стволовых клетках важную роль играет молекула мембранного протеина GARP, которая является рецептором для латентного трансформирующего фактора роста [Carrillo-Gálvez AB, 2014]. Ведутся исследования по изучению механизмов генетической регуляции дифференцировки стволовых клеток, ученые указывают на важную роль микро РНК в регуляции процесса дифференцировки [Pourtajab F, 2014].

*В области прикладных исследований* прогресс в разработке методов культивации и направленной дифференцировке клеток является толчком к развитию технологий, позволяющих создавать функционирующие ткани и органы. В настоящее время ученые активно занимаются созданием трехмерных матриксов, на которых должен «расти» искусственный орган. В тренде разработка бесклеточного матрикса, позволяющего выращивать органы структурно и функционально идентичные настоящим органам человека [Yang H, 2014]. Еще одним перспективным направлением является создание искусственной лимфоидной ткани. Искусственная лимфоидная ткань поможет людям с врожденным и приобретенным иммунодефицитом, а также людям с аутоиммунными заболеваниями [Kobayashi Y, 2014]. Зарубежные исследователи активно занимаются выявлением ключевых биологически активных молекул для стимуляции регенерации структуры и функций органов и тканей. Например, исследователи из Германии

стимулировали регенерацию костной ткани у пациентов с остеопорозом, путем индукции миграции мезенхимальных стволовых клеток к поврежденной ткани с помощью цитокинов - костных морфогенетических белков 2 и 7 [Haasters F, 2014]. Помимо этого во всем мире ученые заняты созданием клеточных продуктов для стимуляции регенерации тканей, органов. Исследователи работают над созданием клеточной трансплантационной терапии заболеваний почек [Osafune K, 2014]. Активно развивается направление по созданию клеточных систем доставки терапевтических препаратов. Потенциал регенеративной медицины также позитивно рассматривается в области лечения заболеваний периферической и центральной нервной системы. Среди наиболее актуальных методов рассматривается использование мезенхимальных стволовых клеток для терапии заболеваний нервной системы [Mantovani C, 2014]. Помимо развития клеточных технологий активно развивается область разработки биоматериалов с заданными свойствами. Биоматериалы используются в регенеративной медицине в нескольких формах: как имплантируемые материалы или в качестве каркаса (матрикса) для тканевой инженерии, а также используются в мишень-направленной доставке лекарственных средств. Композитные биоматериалы, пропитанные наночастицами серебра и содержащие целлюлозу и хитозан, тестируются в качестве перевязочных материалов для ускоренного заживления ран [Ahamed MI, 2014]. Тканевой инжиниринг активно развивается в стоматологии, где используются бионановолокнистые и инъекционные матриксы для выращивания тканей [Albuquerque MT, 2014]. В качестве матрикса для биоинжиниринга ученые рассматривают различные гидрогели. В частности был протестирован гидрогель PEGDA [Yourek G, 2014]. Немало исследований посвящено изучению биосовместимости и индукции иммунного ответа на разрабатываемые биоматериалы. Очевиден прогресс в развитии направления по использованию препаратов на основе продуктов культивирования клеток. Изучаются возможности для диагностики патологических состояний организма путем анализа клеточных популяций. Разрабатываются методы регенеративной терапии с использованием рекомбинантных факторов роста. Исследователи из Южной Кореи разработали новый способ доставки растворимых факторов роста к поврежденным тканям [Kim NH, 2014].

#### *Наиболее значимые достижения последних лет*

К настоящему моменту из стволовых клеток удалось получить ткани печени, мышц, роговицы глаза, сердца и других органов. В апреле 2014 года ученые смогли создать в лабораторных условиях искусственные кровяные клетки, используя индуцированные стволовые клетки.



К наиболее значимым достижениям последних лет в области регенеративной медицины по версии журнала Science относятся следующие события: **перепрограммирование соматических клеток человека в плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки, создание биоинженерных органов и создание 3-D биопринтера.**

Перепрограммирование соматических клеток человека в плюрипотентные эмбриональные стволовые клетки путем введения 4-х генов. Ожидается, что это открытие произведет революцию в лечении инфаркта миокарда, болезни Паркинсона, рассеянного склероза и травм позвоночника [Tachibana M, 2014]. Создание биоинженерных органов. Ученые из США впервые вырастили биоинженерные почки на основе бесклеточного матрикса и доказали, что они функционируют при пересадке крысам [Song JJ, 2013]. Создание 3-D биопринтера компанией «Organovo». С помощью этого 3-D биопринтера стало возможным создание органов и тканей со сложно устроенной архитектоникой, что произведет революцию в области трансплантологии [<http://www.organovo.com/>].

### ***Основные тренды***

К основным трендам, определяющим развитие регенеративной медицины на сегодняшний день можно отнести протеомные исследования, исследования с использованием клеточных технологии, технологий создания биоматериалов и технологий 3D биопринтинга. Исследования в области регенеративной медицины с применением методов протеомики на сегодняшний день весьма популярны.

*Протеомика* - это один из основных источников получения знаний о молекулярных механизмах регуляции дифференцировки, миграции и пролиферации клеток. Кроме того, методы протеомики позволяют определять молекулярные мишени для стимуляции эндогенного регенераторного потенциала организма [Haasters F, 2014].

*Клеточные технологии* – основа современной регенеративной медицины. Следующим этапом в развитии регенеративной медицины на основе клеточных технологий станет детальное изучение микроокружения клеток в различных органах и тканях. В дальнейшем применение клеточных технологий позволит создать биосовместимые органы и ткани, полностью структурно и функционально идентичные естественным органам. Будут прогрессировать методы регенеративной терапии, основанные на трансплантации стволовых клеток. Регенеративная медицина в будущем сможет полностью удовлетворить потребности трансплантологии [Barthes J, 2014].

Еще одной важной тенденцией является развитие **технологий по созданию биоматериалов**. Направление по созданию биоматериалов является весьма перспективным и динамично развивающимся. Это обусловлено высокой потребностью

создания матриц, которые используются для создания искусственных органов. Наиболее активно ведется разработка бесклеточных матриц, которые позволят «выращивать» органы практически любой сложности. Уже сегодня стало возможным создание хоть и слабо, но функционирующей искусственной почки на основе бесклеточного матрикса. Помимо этого сообщалось об экспериментах по созданию легких, печени и даже элементарных нейронных цепей мозга [<http://www.nanonewsnet.ru/>]. Применение одной из новейших технологий в регенеративной медицине - **3D биопринтинга** может привести к научному прорыву. Наиболее перспективным является применение биопринтинга для создания искусственных органов с самой разнообразной структурой и архитектурой. Успехи технологии биопринтинга во-многом зависят от прогресса в области фундаментальных и прикладных исследований с применением методов клеточных технологий.

### *Состояние исследований в России*

Регенеративная медицина в России динамично развивается и охватывает множество направлений, которые относятся как к области фундаментальных, так и прикладных исследований. В целом направления исследований Российских и зарубежных исследований совпадают.

### *Основные направления исследований в России*

Среди всего множества направлений можно выделить наиболее значимые, среди которых в области фундаментальных исследований - изучение молекулярных механизмов регуляции дифференцировки, миграции и пролиферации клеток, а также разработка методов регуляции этих процессов. В области прикладных и клинических исследований основными направлениями являются создание новых биоматериалов для регенеративной медицины, а также трехмерных матриц для тканевой инженерии.

### *Имеющиеся достижения*

Российские специалисты активно занимаются изучением регуляторных механизмов дифференцировки клеток пуповинной крови. Результаты исследования проведенного с использованием модели бокового амниотрофического склероза на мышах свидетельствуют о том, что гиперэкспрессия транскрипционных факторов Oct4 и Sox2 способствует ускорению трансдифференцировки генетически модифицированных клеток пуповинной крови в нейроны и клетки глии [Guseva D, 2014]. Активно изучается регуляция дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток. Изучается влияние гипоксии, и рассматриваются различные аспекты воздействия на мезенхимальные стволовые клетки с целью ускорения их трансдифференцировки [Buravkova LB, 2014].

Российские исследователи совместно с зарубежными учеными занимаются разработкой и тестированием методов создания бесклеточных матриц для тканевого инжиниринга [Baiguera S, 2014]. Активно ведутся исследования по разработке и тестированию материалов, ускоряющих регенерацию кожи. Отечественными специалистами был протестирован гель с серосодержащим метан терпеноидом и в результате этого исследования был сделан вывод, что применение геля существенно ускоряет регенерацию кожи [Akulina IV, 2013]. Отечественные исследователи занимаются поиском ключевых биологически активных молекул для стимуляции регенерации структуры и функций органов и тканей. Отечественными специалистами было установлено, что регенеративный эффект алколоида сонгорина, связанный с активацией дифференцировки мезенхимальных клеток реализуется через рецептор фактора роста фибробластов [Zyuz'kov GN]. Помимо этого Российские ученые заняты созданием клеточных продуктов для стимуляции регенерации тканей, органов. Активно рассматриваются перспективы применения клеточной терапии в челюстно-лицевой хирургии, наибольшее предпочтение отдается мезенхимальным стволовым клеткам [Liundup AV, 2013]. Не остаются без внимания технологии регенерации сердечно-сосудистой системы. Активно ведется работа в направлении трансплантации пациентам с поздней лучевой кардиомиопатией и радиационным экссудативным перикардитом аллогенных кардиомиобластов, созданных из мезенхимальных стволовых клеток человека [Kursova LV, 2014]. Одним из наиболее актуальных и передовых направлений является создание искусственных органов с применением клеточных технологий. В Российском центре трансплантологии имени академика В. И. Шумакова разработали технологию, которая позволяет выращивать искусственную печень [Сайт центра трансплантологии имени В. И. Шумакова- <http://transpl.ru/>]. В России активно создается и развивается инфраструктура для исследований, разработок и внедрения клеточных и регенеративных технологий в медицинскую практику в целях улучшения качества жизни населения.

Ученые института керамических материалов (ИМЕТ РАН) разработали технологию изготовления материалов-биомиметиков костной ткани с остеокондуктивными свойствами (Komlev V., 2012 г.), а коллеги из Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена получили тканеинженерные конструкции на основе этих материалов и аутологичных стволовых клеток, способные стимулировать восстановление костной ткани в дефектах ( Sergeeva N. 2013 г.).

Ученые из новосибирского НИИ травматологии и ортопедии (НИИТО) впервые в мире разработали технологию по выращиванию костных тканей человека из стволовых клеток. Первый образец кости, полученной в пробирке, был представлен на международном симпозиуме, прошедшем в Новосибирске.

### *Сопоставление с состоянием исследований в мире*

В области регенеративной медицины в России проводятся интенсивные научные исследования практически по всем актуальным направлениям. При сопоставлении состояния российских и зарубежных исследований стоит отметить, что основные направления исследований в России и за рубежом совпадают. В области прикладных и клинических исследований в России, как и во всем остальном мире, особое внимание уделяется клеточной трансплантологии, технологиям создания новых биоматериалов, а также созданию искусственных органов.

Во-многом российские технологии все еще отстают от технологий в некоторых развитых странах. Несмотря на это, у Российской регенеративной медицины есть повод гордиться своими достижениями: активная разработка биоматериалов или, например технология создания искусственной печени. В области фундаментальных исследований отечественные и зарубежные исследователи активно занимаются изучением механизмов и способов регуляции дифференцировки, миграции и пролиферации стволовых клеток. Используя новейшие методы протеомики, метаболомики и геномного анализа ученые ведут поиск способов регуляции дифференцировки стволовых клеток для создания различных соматических структур. Наиболее часто для изучения механизмов клеточной дифференцировки, а также для разработки методов клеточной трансплантации используются мезенхимальные стволовые клетки и клетки пуповинной крови. Несмотря на все усилия все еще не удалось получить некоторые критически важные специализированные клетки надлежащего качества необходимые для клинического применения.

По числу публикаций в области регенеративной медицины мы существенно отстаем от стран лидеров. На первом месте по числу высоко цитируемых публикаций находятся США, второе место занимает Великобритания. Лидирующие позиции этих стран отражают уровень инвестиций в исследования и разработки в данной области

### *Проблемы, анализ их причин*

На сегодняшний день актуальной проблемой для Российской регенеративной медицины остается **серьезная зависимость от импорта** материалов и технологий. Во всем мире существует не так много корпораций, которые занимаются производством

аппаратуры и материалов, необходимых для проведения исследований в области регенеративной медицины. Внутренний Российский рынок сегодня не в состоянии обеспечить растущие потребности регенеративной медицины. Поскольку регенеративная медицина является «большой» междисциплинарной наукой, то для нее остро стоит проблема **фрагментированности результатов фундаментальных и прикладных исследований**. Это обусловлено отсутствием единой базы данных. Помимо этого, внедрение достижений регенеративной медицины в практику сдерживается **отсутствием нормативно-правовой базы** в области биомедицины, законодательного регулирования обращения биомедицинских клеточных продуктов, нормативно-правовой и научно-методической основы доклинических и клинических исследований, регистрационной процедуры. Не принят закон, регламентирующий клинические исследования и применение клеточных продуктов и технологий.

### ***Пути преодоления***

Для решения проблемы финансирования необходимо государственное инвестирование средств в создание крупных корпораций по производству материалов и техники для регенеративной медицины или привлечение инвестиций бизнес-партнеров. Еще одним важным этапом в решении проблемы является импортозамещение и внедрение аналоговых Российских технологий на смену импортных.

Решением проблемы фрагментированности имеющихся знаний должна стать единая база данных, которая будет содержать результаты всех исследований в области регенеративной медицины, и обеспечивать свободный доступ исследователей к медицинским данным из этой базы.

Для решения проблемы отсутствия законодательной базы в области биомедицины необходимо разработать и ввести соответствующие законы и другие необходимые нормативно-правовые акты.

### ***Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем***

В рамках научной платформы «Регенеративная медицина» научное сообщество совместно с Минздравом России, определи следующие перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения:

- исследования молекулярных механизмов регуляции процессов клеточной дифференцировки, миграции и пролиферации;

- выявление ключевых биологически активных молекул (факторов роста, цитокинов, физиологически активных веществ, других продуктов культивирования клеток) для стимуляции восстановления структуры и функций органов и тканей;
- клеточные и тканеинженерные продукты для замещения тканей и органов, структур организма, искусственные органы;
- препараты на основе продуктов культивирования клеток;
- клеточные и тканеинженерные продукты для стимуляции регенерации тканей, органов;
- использование анализа клеточных популяций для диагностики функциональных и патологических состояний организма;
- создание клеточных систем доставки терапевтических препаратов, в том числе противоопухолевых, и стимуляторов управляемой регенерации;
- научно-методические подходы перепрограммирования клеток, дифференцировки и трансдифференцировки, технологии терапевтического клонирования;
- биоматериалы с заданными свойствами, биополимерные носители, новые биосовместимые материалы с регулируемыми параметрами биodeградации, индуктивными свойствами;
- создание и развитие инфраструктуры для исследований, разработок и внедрения клеточных и регенеративных технологий.

Технология 3-D биопринтинга позволит совершить научный прорыв в области отечественной регенеративной медицины. На сегодняшний день технология биопринтинга является очень «молодой» и, как следствие, во всем мире развитие этой технологии находится примерно на одном уровне. Инвестирование средств в технологии биопринтинга и скорейшее ее внедрение в практику обеспечит успешное будущее Российской регенеративной медицины в области создания искусственных органов.

Развитие клеточных технологий – залог успеха регенеративной медицины. Создание Российских производств техники и оборудования для клеточных технологий позволят существенно снизить стоимость проводимых исследований и ускорить темп их проведения. Клеточные технологии абсолютно необходимы для разработки новых методов трансплантации стволовых клеток, создания искусственных органов, создания препаратов на основе продуктов культивирования клеток и создания клеточных систем доставки лекарственных средств к органам- мишеням.

## **2.13. Инвазивные технологии**

### ***Внешние драйверы развития направления в мире и России***

Сегодня инвазивные технологии активно применяются для лечения множества социально-значимых заболеваний. Для многих заболеваний хирургическое вмешательство остается единственным способом лечения.

Концепция минимально-инвазивной технологии в хирургии и диагностики на сегодняшний день является приоритетным направлением во всем мире. Для хирургии это связано с возможностью ранней активизации пациентов и возвращению их к активной жизни в кратчайшие сроки после оперативного лечения, снижением интраоперационной травмы мягких тканей, уменьшением кровопотери, снижением потребности в послеоперационной трансфузии, ранней активизацией пациента, уменьшением послеоперационных болей (и связанное с этим уменьшение применения обезболивающих препаратов), укорочением сроков госпитализации. Разрабатываются нетравматичные и минимально травматичные диагностические технологии.

В настоящее время во всем мире активно расширяется материальная и аппаратно-техническая база для проведения исследований и разработки новых методов, диагностики и лечения при помощи инвазивных процедур медицинского назначения.

### ***Состояние исследований в мире***

Бурное развитие современных инвазивных технологий обусловлено успехами множества научных дисциплин в области фундаментальных и клинических исследований. Немаловажным фактором является возросшее качество подготовки врачей и других медицинских специалистов. Большинство проводимых исследований в области инвазивных технологий, так или иначе, относятся к прикладной и клинической области. Фундаментальная направленность научных исследований в области инвазивных процедур менее развита. Однако, нельзя недооценивать важность проводимых фундаментальных исследований. Актуальными вопросами по-прежнему остаются: травматичность и длительность вмешательства, объем кровопотери, потребность в обезболивающих лекарственных средствах, время реабилитации и пребывания в стационаре, а также косметический результат после хирургического вмешательства.

### ***Основные направления исследований***

При анализе публикаций из базы данных NCBI pubmed было установлено, что основной массив исследований зарубежных ученых фундаментальной направленности в области инвазивных технологий посвящен изучению механизмов взаимодействия организма реципиента с трансплантатом. Изучается биосовместимость трансплантатов и реакции отторжения, анализируются успехи и неудачи трансплантологии. Зарубежные

исследователи изучают реакцию иммунной системы организма человека на трансплантат. Было установлено, что донорские Т-регуляторные лимфоциты с помощью различных механизмов угнетают функции дендритных клеток реципиента, тем самым тормозят развитие иммунного ответа реципиента на трансплантат [Lin KL, 2014]. Изучается иммунный ответ, вызванный трансплантацией аллогенных стволовых клеток для лечения заболеваний скелетных мышц [Maffioletti SM, 2014]. Еще одним направлением является поиск ключевых молекул, участвующих в регуляции иммунного ответа реципиента на трансплантат. Ученые отмечают, что взаимодействие между молекулами KIR и HLA-C является основным фактором, определяющим отторжение трансплантата почки [Hanvesakul R, 2011]. Активно ведется разработка методов и технологий пролонгирования нормального функционирования трансплантата в организме реципиента.

Еще одним глобальным направлением является поиск фундаментальных основ, которые могли бы быть использованы для создания новых видов хирургии и других инвазивных процедур. Например, в последнее десятилетие некоторые фундаментальные знания, легли в основу разработки методов криохирургии.

Кроме того, изучение возможностей применения ультразвуковых волн для медицины, позволило создать ультразвуковой скальпель, который одновременно режет ткани и предотвращает кровотечение.

В области прикладных и клинических исследований одним из наиболее популярных направлений является развитие малоинвазивных технологий, за счет которых решается ряд актуальных проблем современной хирургии: травматичность вмешательства, кровопотеря и длительный период послеоперационного восстановления. Активно развиваются методы эндоскопической хирургии и диагностики, а также методы эндоваскулярной хирургии. Португальские ученые разработали и успешно протестировали на свиньях новую эндоскопическую операцию по закрытию перфораций мочевого пузыря [Oliveira C, 2014]. Благодаря созданию гибких катеторов и развитию методов ангиографии стало возможным проведение эндоваскулярных кардиологических операций через небольшие проколы на коже диаметром не больше 4 мм. Безусловно, такой подход в хирургии сводит время, необходимое для послеоперационного восстановления к минимуму.

Разрабатываются новые методы проведения эндоваскулярных операций. Например, зарубежные исследователи разработали новую технику эндоваскулярных операций для лечения торакоабдоминальных аневризм [Anderson J, 2014]. Еще одним актуальным направлением исследований является развитие хирургии на основе физических факторов воздействия. Активно развивается ультразвуковая хирургия, лазерная хирургия и



криохирургия. Применение методов хирургии основанной на действии физических факторов позволяет избежать обильной потери крови при проведении операций. Лазерная хирургия широко применяется в офтальмологии. Методы криохирургии нашли свое применение в косметологии, поскольку они позволяют проводить операции на различной глубине кожного покрова, а также практически не требуют обезболивающих препаратов и, кроме того, не оставляют косметических дефектов.

Помимо этого исследователи занимаются модернизацией методик криохирургии для лечения опухолей [Ramaĵayam КК, 2014]. Нельзя не отметить прогресс в направлении развития трансплантологии. Сегодня трансплантология бурно развивается в трех основных направлениях: клеточная трансплантология, трансплантология тканеинженерных органов и донорских органов, трансплантология искусственных органов-протезов. Не так давно американские исследователи создали бионическое устройство, которое имплантируется в организм человека и выполняет функцию поджелудочной железы по поддержанию нормальной концентрации глюкозы в крови [Dassau E, 2012]. Кроме создания искусственной «поджелудочной железы» исследователи занимаются созданием и усовершенствованием органов-протезов сосудов, почек, печени и сердца. Трансплантологи из США активно занимаются вопросами реиннервации трансплантатов лица и конечностей [Ibrahim Z, 2013]. Помимо этого зарубежные исследователи внимательно изучают влияние различных факторов на продолжительность и качество жизни реципиентов. Не отстает в развитии робот-ассистированная хирургия. Применение хирургических роботов позволяет проводить сложнейшие операции в максимально короткий срок с минимальной травматичностью, безопасно для пациентов и комфортно для хирургов. В связи с прогрессом в области технологий неинвазивной визуализации: развитием компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, активно ведется работа по созданию биоинформационных 3D моделей органов и программного обеспечения для выполнения виртуальных операций. Создание таких моделей позволяет виртуально отработать самые сложные варианты операций индивидуально для каждого пациента, таким образом, делая хирургическое вмешательство максимально безопасным для пациентов.

Не менее интенсивно развивается направление по созданию биоматериалов для инвазивных процедур. С применением нанотехнологий в медицине стали появляться новые биоматериалы для хирургии. Например, был создан новый нановолокнистый композитный биоматериал для проведения эндоваскулярных операций по реконструкции клапанов сердца [Wang R, 2014]. Активно развиваются материалы для стентирования. Был создан новый саморасширяющийся металлический стент для лечения механической

желтухи [Blero D, 2014]. Тестируются инновационные продукты регенеративной медицины, такие как новые перевязочные материалы, ускоряющие заживление ран и препятствующие попаданию в рану инфекционных агентов. В совокупности внедрение таких материалов позволит серьезно модернизировать методики лечения с использованием инвазивных технологий и уменьшить послеоперационный период восстановления.

#### *Наиболее значимые достижения последних лет*

Наиболее значимые достижения в области инвазивных технологий последних лет относятся к трансплантологии. К наиболее значимым достижениям можно отнести **первую успешную операцию по полной трансплантации лица** [<http://www.dailymail.co.uk>], **операцию по одновременной трансплантации 3 конечностей** [<http://med-info.ru>], а также **операцию по трансплантации гортани, щитовидной железы и отрезка трахеи** [<http://www.gazeta.ru>].

Выполнение этих сложнейших операций является настоящим прорывом в хирургии и трансплантологии. Ожидается, что в будущем опыт хирургов будет использован для лечения людей с серьезными травмами и ранениями.

#### *Основные тренды*

В развитии инвазивных технологий преобладают несколько тенденций: **интеграция хирургии и робототехники**, приоритетное **развитие малоинвазивной хирургии**, а также **развитие биоинформационных технологий 3D-моделирования органов и виртуальных операций**. Двигателем интеграции хирургии и робототехники является прогресс в области создания роботов-хирургов, а также увеличение сложности современных оперативных вмешательств. В виду развития робототехники в хирургии совместно с растущей скоростью передачи данных через системы связи, открываются широкие возможности для дистанционного проведения операций: когда хирург может находиться далеко от операционной и с помощью робота проводить сложные манипуляции. Совмещение возможностей человека и робота позволяет достичь небывалой точности проводимых сложных операций, при этом травматичность самого вмешательства сводится к минимуму. Развитию методов малоинвазивной хирургии способствует развитие медицинской техники, создание новых эндоскопических инструментов для хирургов, развитие методов неинвазивной визуализации. Применение методов малоинвазивной хирургии на практике позволяет существенно уменьшить травматичность вмешательств, а также риск развития осложнений после операций.

Развитием биоинформационных технологий моделирования в хирургической практике движет совершенствование методов рентген-диагностики: КТ, МРТ, ПЭТ и др., а

также возрастающая мощность вычислительной техники. В будущем развитие моделирования позволит хирургам виртуально отрабатывать наиболее сложные операции индивидуально для каждого пациента. Хирургия станет частью персонализированной медицины будущего.

### *Состояние исследований в России*

Российская медицинская наука в области инвазивных технологий динамично развивается. В целом развитие Российских инвазивных технологий соответствует мировому уровню. Существуют более и менее успешные области отечественных инвазивных технологий, однако исследования ведутся по всем актуальным направлениям.

### *Основные направления исследований в России*

Среди всего многообразия исследований основными и наиболее важными направлениями в области фундаментальных наук в России являются исследования направленные на поиск фундаментальных основ для создания новых методов и технологий хирургии. Например, для создания новых видов хирургии основанных на воздействии физических факторов. Кроме того важным направлением исследований является изучение механизмов взаимодействия организма реципиента с трансплантатом. Исследуются иммунные механизмы при реакции «трансплантат против хозяина» и способы их регуляции. Активно ведутся исследования молекулярных механизмов, влияющих на длительность нормального функционирования трансплантированных органов. С помощью методов протеомики, метаболомики и геномики ведется поиск молекулярных мишеней, с помощью которых удастся подавить иммунный ответ на трансплантат, при этом, не затрагивая нормальных защитных функций иммунной системы. Направления отечественных прикладных и клинических исследований полностью совпадают с зарубежными. Особое внимание уделяется развитию методов малоинвазивной хирургии.

### *Имеющиеся достижения*

В последние несколько лет в России интенсивно развиваются эндоскопические методы диагностики и оперативного вмешательства [Kashcheev AA, 2013]. Растет оснащенность клиник и больниц современным оборудованием и инструментами для проведения эндоскопических операций. Российские исследователи проявляют особую заинтересованность по проблемам создания и совершенствования эндоскопической аппаратуры и инструментов [Zaitsev AYu, 2013]. Не отстает в развитии эндоваскулярная хирургия. Основным направлением ее применения является кардиология. Благодаря внедрению технологий эндоваскулярной хирургии сложные операции на сердце выполняются быстрее и эффективнее, кроме того уменьшился период послеоперационной

реабилитации пациентов. Разрабатываются новые виды катеторов и внутрисосудистых стентов, которые применяются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний с помощью методов эндоваскулярной хирургии [Kalinin AA, 2014].

Успешно развивается онкохирургия, которая на сегодняшний день остается определяющей в радикальном лечении опухолей. Стоит отметить, что для резекции опухолей сегодня используются самые современные методы инвазивных технологий. Несомненно, не остаются без внимания вопросы трансплантологии. Активно развивается клеточная трансплантология и трансплантология донорских органов. Благодаря внедрению успешных разработок регенеративной медицины становится возможным пересадка искусственно «выращенных» органов- продуктов тканевой инженерии. Отечественные исследователи работают в области создания механического сердца, синтетических артерий и других органов. Развивается направление по созданию биоматериалов для хирургии.

Еще одним важным достижением отечественных исследований является создание Российского робота-хирурга в Сколково [<http://i.rbc.ru/>]. Робот-ассистированная хирургия одно из самых актуальных направлений развития инвазивных технологий. В России имеется неплохая база для развития собственных информационных технологий. Отечественные исследователи инициировали разработки биоинформационного программного обеспечения для моделирования органов в хирургической практике [Berelavichus SV, 2011]. Сегодня импортные программы для 3D моделирования органов применяются отечественными специалистами для проведения виртуальных оперативных вмешательств.

### ***Сопоставление с состоянием исследований в мире***

В России существует несколько исторически сложившихся ведущих школ в области подготовки высококвалифицированных хирургов, что обуславливает активное развитие хирургии и инвазивных технологий. Отмечается существенный прогресс в переоснащении Российских клиник и больниц современным оборудованием для диагностики, визуализации и хирургического лечения большинства социально-значимых заболеваний. Основные тематики и направления Российских исследований в области фундаментальной, а также прикладной и клинической науки в большинстве своем совпадают с общемировыми. Более всего исследователи занимаются вопросами малоинвазивной хирургии, трансплантологии, вопросами создания новых биоматериалов для хирургии, созданием и внедрением роботов-хирургов, созданием биоинформационных 3D моделей органов и разработкой программного обеспечения для выполнения виртуальных операций. Следует заметить, что зарубежные исследователи

опережают Российских ученых в области создания роботов для нужд хирургии, а также в области биоинформационных технологий поддержки хирургической практики. Развитие других направлений в области отечественных инвазивных технологий в целом не уступает развитию хирургии в наиболее продвинутых странах мира.

### ***Проблемы и анализ их причин***

Несмотря на то, что Российская наука в области инвазивных технологий весьма прогрессивна и неплохо справляется с поставленными задачами, существует несколько нерешенных проблем. К этим проблемам можно отнести характерную для Российской науки в целом **зависимость от импорта** современной аппаратуры. Проблема обусловлена отсутствием на Российском рынке конкурентоспособных компаний, которые занимаются производством современной медицинской аппаратуры для нужд инвазивных технологий. Помимо этого, отечественные исследователи с недоверием относятся к отечественным техническим разработкам. В решении этой проблемы может помочь создание собственных производств медицинской аппаратуры, с жестким контролем качества продукции.

В последнее время возникла еще одна проблема: отставание развития Российских инвазивных технологий в области создания 3D моделей органов и программного обеспечения для проведения виртуальных оперативных вмешательств, которое обусловлено **острой нехваткой высококвалифицированных специалистов в области биоинформационных технологий**. Биоинформационные технологии находятся на стыке биологических наук и информационных технологий. Сложность вопроса заключается в необходимости подготовки специалистов, которые обладали бы хорошей базой знаний и умений в области биомедицины, кибернетики и информационных технологий.

### ***Пути преодоления***

В решении проблем зависимости от импорта и скепсиса в отношении к отечественным технологиям может помочь создание собственных производств медицинской аппаратуры, с жестким контролем качества продукции для укрепления доверия исследователей и клиницистов к отечественным технологиям.

Стимулирование Российской образовательной сферы в направлении подготовки специалистов в области биоинформатики позволит решить проблему нехватки специалистов в долгосрочной перспективе.

Стимулировать развитие отечественных инвазивных технологий необходимо путем приоритетной поддержки некоторых важнейших направлений. К этим направлениям можно отнести современные тренды в развитии инвазивных технологий: **интеграция хирургии и робототехники**, технологии **малоинвазивной хирургии**, развитие

**биоинформационные технологии 3D-моделирования органов и виртуальных операций.** В России уже имеется база для развития и внедрения робототехники в хирургию в лице инновационного центра Сколково.

Интеграция хирургии и робототехники позволит совершить прорыв в лечении многих социально-значимых заболеваний и улучшить качество предоставляемых населению медицинских услуг. Для развития малоинвазивной хирургии в России также имеется хорошая база, представленная ведущими Российскими НИИ в области хирургии и центрами малоинвазивной хирургии в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске и других городах. Поддержка развития малоинвазивной хирургии приведет к появлению в области инвазивных процедур новых более эффективных методов диагностики и лечения заболеваний. Развитие биоинформационных технологий является необходимым шагом для перехода к персонализированной медицине. Биотехнологии обеспечат индивидуальный подход к лечению пациентов и существенно повысят безопасность проводимых хирургических вмешательств.

***Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем***

В рамках научной платформы «Инвазивные технологии» научное сообщество совместно с Минздравом России, определи следующие перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения:

- изучение молекулярно-генетических и биологических механизмов повреждения и восстановления мозга при сосудистых, опухолевых, травматических заболеваниях нервной системы;
- разработка диагностических технологий визуализации и навигационных систем для хирургических заболеваний (фокусная интраоперационная визуализация опухолей, нейровизуализация заболеваний нервной системы и использование ее при обезболивании и т.д.);
- разработка систем компьютерного моделирования и планирования операций;
- разработка технологий и способов доставки терапевтических препаратов при невозможности перорального или инъекционного введения;
- разработка и усовершенствование методов контролируемых вмешательств (малоинвазивные технологии, транслюминальная хирургия), в том числе с использованием робототехники;

- расширение диапазона комбинированных хирургических вмешательств на нескольких органах и системах с применением методов биоинженерии (использование комбинированных многокомпонентных трансплантатов, включающих аутотрансплантаты и биоинженерные конструкции);
- разработка и усовершенствование методов трансплантации органов и тканей с использованием технологий регенеративной медицины;
- создание технологий направленного подавления трансплантационного иммунитета и создания устойчивой толерантности организма реципиента к трансплантированному органу;
- разработка методов и технологий вспомогательных систем жизнеобеспечения во время операции и раннем послеоперационном периоде.

Наиболее актуальными являются исследования в области: сердечнососудистой реконструктивной хирургии; реконструктивной ангиологии; интервенционной аритмологии; малоинвазивной абдоминальной хирургии; малоинвазивной торакальной хирургии; интервенционной неврологии и онкологии.

## **2.14. Инновационные фундаментальные технологии в медицине**

### ***Внешние драйверы развития направления в мире и России***

С ростом благосостояния людей во всем мире наблюдается естественный рост потребностей к качественным и относительно дешевым услугам здравоохранения. Стремление к устойчивому экономическому росту, социальной стабильности, конкуренция за здоровое население толкает правительства многих стран к увеличению расходов на здравоохранение и медицинскую науку в частности. Сегодняшнее бурное развитие биомедицины и ее приложений позволяет достичь определенного уровня качества услуг, но стоимость их неуклонно растет, как и растет, благодаря новым знаниям, число выявленных патологий. В свою очередь, развитие биомедицины продемонстрировало, что наибольший успех достигается в случае более полного и системного междисциплинарного понимания строения и функциональной активности человеческого организма в норме и патологии. Это и обуславливает растущий во всем мире интерес к использованию конвергенции наук и технологий для получения фундаментальных знаний человеку.

### ***Состояние исследований в мире***

В настоящее время во всем мире велик интерес исследователей к разработке инновационных фундаментальных технологий медицинского назначения. Результаты

работы биомедицины позволяют глубже понять молекулярные механизмы, лежащие в основе различных патологий и на основе этих знаний создавать качественно новые лекарственные средства, методы диагностики и профилактики заболеваний. Развитие в мире новых прорывных медицинских технологий позволяет в корне менять подход к обеспечению здоровья человека и расширять физические возможности человеческого организма.

#### *Основные направления исследований*

В результате анализа публикаций, находящихся в базах данных NCBI pubmed было установлено, что одним из наиболее активно развивающихся направлений являются фундаментальные исследования в области нейрофизиологии, коннектомики, нейрокогнитивные исследования, посвященные созданию нейрорегулируемых роботизированных систем, нейрокompьютеров и искусственного интеллекта.

В области фундаментальных нейроисследований основной интерес представляет изучение молекулярных механизмов развития заболеваний, систематизация имеющихся знаний в области неврологической нозологии, механизмы и значение сна, а также изучение фундаментальных механизмов формирования памяти, мышления, речи, восприятия и т.д. Помимо этого в области фундаментальной нейрофизиологии исследователи изучают механизмы формирования страха и боли.

Нейрокогнитивные исследования затрагивают проблемы преобразования электрической активности мозга, вызванной мыслительной деятельностью в управляющие команды для компьютера, а также проблемы создания и испытания интерфейсов «мозг-компьютер» и «мозг к мозгу», которые дают надежду людям с ограниченными возможностями на восстановление утраченных функций и возвращение к нормальной жизни [Grosse-Wentrup M, 2014].

Не менее популярными являются направления молекулярной диагностики и молекулярной терапии социально-значимых заболеваний. Методы геномики, протеомики, липидомики и метаболомики активно используются в области молекулярной диагностики, где полным ходом идут исследования по поиску молекул, которые можно использовать в качестве диагностических критериев социально-значимых заболеваний на самых ранних стадиях. Очевиден прогресс исследований молекулярной диагностики в области онкологии, кардиологии, неврологии, психиатрии и других областях медицинской науки.

Не менее актуальными являются исследования, направленные на тестирование и отбор наиболее перспективных молекулярных мишеней для диагностики и лечения заболеваний. Благодаря успехам в фундаментальной области молекулярной диагностики ведется разработка многопараметрических тест-систем диагностики и мониторинга



социально-значимых патологий, а также разработка новых технологий и реагентов для лекарственного мониторинга [Kwak EL, 2010]. Исследования в области молекулярной терапии активно ведутся в области фармакологии и направлены на поиск молекул, которые можно использовать для лечения заболеваний. Множество исследований посвящено развитию технологий мишень-направленной доставки лекарственных средств. Во всем мире активно развивается направление исследований в области биоимиджинга. Биоимиджинг (биовизуализация) - технология позволяющая увидеть, как функционируют живые клетки и ткани организма. Наиболее широкое распространение биоимиджинг получил в области онкологии: для изучения формирования, роста и метастазирования опухолей. Однако в настоящее время исследователи рассматривают перспективы применения биоимиджинга не только в онкологии, но и для изучения инфекционных и других патологических процессов. Кроме того, методы биоимиджинга весьма перспективны для изучения и разработки новых лекарственных препаратов.

Активно разрабатываются новые методы и инструменты биоимиджинга, особый интерес представляет биовизуализация на тканевом и органном и организменном уровне. Ученые занимаются развитием технологии оптических когерентных томографов, а также работают над созданием флуоресцентных томографов, что в перспективе открывает возможность создания неинвазивной оптической биопсии [Wei L, et al., 2014]. Еще одним направлением, к которому исследователи во всем мире проявляют большой интерес является биоинформатика. Методы биоинформатики активно развиваются и нашли свое применение в области анализа данных протеомных, геномных и метаболомных исследований, в области фармакологии: взаимодействие лекарств с молекулярными мишенями, в области 3D моделирования молекул, клеток тканей и органов, а также в области создания интерактивных баз данных содержащих биомедицинскую информацию [Головенко Н.Я., 2013; Brinsmead C., 2010].

Большие усилия исследователей направлены на развитие биобанкинга и создание коллекций биообразцов. Биобанкингу придается большое значение, поскольку для поиска молекулярных мишеней, разработки лекарств, создания диагностических тест-систем требуется использование огромного числа высококачественных, хорошо охарактеризованных биологических образцов, полученных от пациентов с социально-значимыми заболеваниями. Активно ведутся разработки по созданию новых методов длительного хранения образцов, исследуется влияние циклов заморозка-разморозка на состояние образцов. Ведется работа по созданию и модернизации нормативно-правовой базы функционирования биобанков [Artene SA, 2013].

*Наиболее значимые достижения последних лет*

Среди самых выдающихся достижений в области инновационных технологий на всемирном экономическом форуме 2014 года в Швейцарии были названы **лекарственные средства на основе микробиома человеческого кишечника, лекарственные средства на основе РНК**, а также **нейрокомпьютерные интерфейсы** [<http://forumblog.org>]. В последние годы исследователи все лучше понимают сложность взаимосвязи организма человека с множеством микроорганизмов, которые его окружают. Все больше внимания уделяется изучению микробиома кишечника и его роли в патогенезе самых разных заболеваний. Разработка лекарств на основе кишечного микробиома приведет к созданию новых способов лечения социально-значимых заболеваний. Еще одним способом лечения заболеваний, главным патогенетическим фактором в которых является нарушение качества или количества специфических белков, станет терапия с применением лекарственных средств на основе РНК. Терапевтический эффект достигается путем введения специфических последовательностей мРНК внутримышечно или внутривенно, где собственные клетки пациента могут выступать в качестве терапевтических агентов, используя мРНК для синтеза соответствующих белков. Экзоскелеты, созданные с применением технологий мозг-компьютерных интерфейсов позволят людям с двигательными расстройствами вести нормальный образ жизни.

#### ***Основные тренды***

На сегодняшний день основной тенденцией развития биомедицины и инновационных технологий является направление вектора **развития в сторону персонализированной медицины**. Драйвером в развитии персонализированной медицины является прогресс в области создания новых методов и анализа генома, развитие методов неинвазивной диагностики, методов молекулярного типирования. Еще одной тенденцией является **развитие мишень-направленной доставки лекарственных средств**. Двигателем в развитии мишень-направленной доставки является совершенствование методов биоинформатики и протеомики, которые позволяют определять молекулярные мишени для действия лекарственных средств, а также геномики биотехнологий и нанотехнологий, благодаря которым создаются системы доставки лекарственных средств - векторы.

#### ***Состояние исследований в России***

Российские инновационные технологии активно развиваются и охватывают широкий спектр научных дисциплин, которые относятся как к области фундаментальных, так и прикладных исследований. Основные направления развития отечественных инновационных технологий соответствуют зарубежным. В России одним из самых актуальных направлений исследований в области инновационных технологий является

молекулярная диагностика и молекулярная терапия социально-значимых заболеваний. В первую очередь развитие методов молекулярной диагностики особенно актуально для российской кардиологии и онкологии.

#### *Основные направления исследований в России*

Приоритетными направлениями развития инновационных технологий в России являются: молекулярная медицина, фундаментальная нейрофизиология, нейрокогнитивные науки, технологии биовизуализации.

#### *Имеющиеся достижения*

Российские исследователи занимаются вопросами мишень-направленной доставки лекарственных средств в патологический очаг. В развитии этого направления поддержку оказывает прогресс в области нанотехнологий, геномики, протеомики и липидомики [<http://www.mma.ru>, 2014]. Не отстают отечественные исследования, направленные на изучение фундаментальной нейрофизиологии. Ведущие НИИ и учреждения РАН в области неврологии и нейронаук, занимаются изучением высших мозговых функций, изучением механизмов сна и формирования боли. Нейрокогнитивные исследования также являются одним из наиболее актуальных направлений. Исследователи из МГУ им. Ломоносова занимаются созданием отечественного нейрокомпьютерного интерфейса [<http://scientificrussia.ru/>, 2012]. Отечественные ученые занимаются вопросами биоимиджинга.

Использование биоимиджинга в отечественных биомедицинских исследованиях набирает обороты. Российские ученые из Института биохимии им. А.Н. Баха не просто используют технологию биоимиджинга, но и активно ее развивают: работают над созданием тканевого и клеточного биоимиджинга. Российские специалисты из ИПФ РАН совместно с физиками из Государственного оптического института им. Вавилова создали прибор, позволяющий анализировать трехмерные изображения, тем самым опередив зарубежные компании, занимающиеся разработкой приборов, снимающих лишь планарные двумерные изображения. Не так давно в ИПФ РАН был создан новый прибор - флуоресцентный томограф [<http://www.strf.ru>, 2012]. В последнее время активизировались исследования в области биоинформатики. Развиваются все направления деятельности биоинформатики: анализ геномов и их сравнение, моделирование молекулярного взаимодействия, моделирование белковых конформаций и т.д. Развитие биоинформатики в России послужит толчком для развития медицинской науки. В последние годы, осознав всю важность биобанкинга и создания коллекция биологических образцов, российские ученые прилагают все усилия для создания отечественных банков биологического материала. Например, с 2012 года начал свою работу биобанк в ФМИЦ имени В. А.

Алмазова. Помимо открытия биобанка, разрабатываются новые методики и режимы хранения и транспортировки биологических образцов [<http://www.almazovcentre.ru/>, 2012].

Ведется работа по созданию и модернизации нормативно-правовой базы функционирования биобанков. Особую проблему в этой области представляет отсутствие в России законодательного регулирования международной транспортировки биологических образцов. Таким образом, Российские исследования в области инновационных технологий ведутся по всем актуальным направлениям.

### *Сопоставление с состоянием исследований в мире*

Область российских инновационных технологий в настоящее время активно развивается. При сопоставлении состояния исследований в России и за рубежом стоит отметить, что отечественные исследования проводятся по всем ведущим направлениям биомедицинской науки как и во всем мире. Тенденции развития инновационных технологий в медицине совпадают в России и за рубежом. Некоторые направления существенно запаздывают в сравнении с развитыми странами. К этим направлениям можно отнести, например биоинформационные технологии и биобанкинг. Тем не менее, высокая активность отечественных ученых обуславливает возникновение большого числа перспективных разработок. Однако в развитых странах намного лучше обстоят дела с внедрением разработок в медицинскую практику и выходом продуктов на мировые рынки.

### *Проблемы, анализ их причин*

Тревожит тот факт, что **общий уровень инновационной активности в России по-прежнему не высок**. Несмотря на обилие перспективных разработок, их внедрение в медицинскую практику запаздывает или вовсе откладывается на неопределенный срок. Это обусловлено несколькими причинами: **недостаточным финансированием** здравоохранения, **законодательной незащищенностью** отечественных разработок, **неохотным вовлечением бизнеса** в область инноваций. Проблемы финансирования здравоохранения в России на сегодняшний день весьма актуальны. Недостаточное финансирование тормозит реализацию эффективных инновационных проектов, снижая тем самым общий уровень инновационной активности. Отсутствие эффективной законодательной базы также препятствует выходу инновационных продуктов на внутренний и мировой рынок. Участники инновационного процесса, преследуют свои интересы: бизнес заинтересован в получении максимальной прибыли в минимальные сроки, ученые преследуют цель быть первыми в получении новых знаний, поэтому возникает конфликт интересов и, как следствие тормозится разработка и внедрение инновационных продуктов в медицинскую практику [Борщёва Н.Л., 2014].

### ***Пути преодоления***

Для решения возникших проблем необходимо, прежде всего, увеличение финансирования приоритетных направлений развития инновационных технологий. На сегодняшний день, основную долю финансирования берет на себя государство. Практически единственный источник финансирования - высокий риск для развития этой области. Такую ситуацию необходимо изменить. Для этого необходимо создание широких консорциумов, на базе крупных научных центров и вовлечением бизнес-партнеров, кроме того, необходимо проводить мониторинг рынка и развивать бизнес-ориентирование науки. Помимо этого, необходимо создать хорошую нормативно-правовую базу, которая будет способна регулировать деятельность инновационной сферы в области здравоохранения, а также область взаимодействия науки и бизнеса.

### ***Перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем***

В рамках научной платформы «Инновационные фундаментальные технологии в медицине» научное сообщество совместно с Минздравом России, определи следующие перспективные исследования и технологии, развитие и внедрение которых необходимо для решения основных проблем российской медицины и здравоохранения:

- исследования в области молекулярной диагностики, включая:
  - приоритизацию (отбор) молекулярных мишеней и биомаркеров с использованием достижений постгеномных технологий (геномика, транскриптомика, эпигеномика, протеомика, пептидомика, метаболомика, липидомика и др.) и их валидация;
  - разработку многопараметрических систем анализа диагностики и мониторинга социально значимых заболеваний и патологий человека;
  - разработку новых технологий и реагентов для диагностических тест-систем нового поколения;
- исследования в области молекулярной терапии и нанотехнологий, включая:
  - разработку средств генотерапии и генокоррекции;
  - разработку технологий молекулярной терапии для профилактики и лечения социально значимых заболеваний;
  - разработку прототипов лекарственно-диагностических препаратов для тераностики;
  - разработку наноформ лекарственных препаратов и прототипов супрамолекулярных лекарств;

- исследования в области нейрофизиологии, включая:
  - разработку новых технологий реабилитации пациентов с тяжелыми расстройствами двигательной системы на основе нейроинтерфейсов, сопряженных с экзоскелетными конструкциями и роботизированными устройствами;
  - разработку новых технологий восстановления коммуникации пациентов с расстройствами коммуникативных функций;
  - разработку технологий обеспечения прямой и обратной биологической связи при повреждении проводящих нервных путей;
- исследования в области биоимиджинга, включая:
  - моделирование молекулярных и клеточных процессов с использованием биоимиджинга;
  - визуализацию на организменном уровне, имиджинг внутриклеточных структур и отдельных молекул, мультимодальный имиджинг;
- исследования в области биоинформатики и системной медицины;
- поддержание существующих и создание новых биологических моделей, коллекций и биобанков.

### **2.15. Основные выводы**

Учитывая возможности, а также стратегические цели и задачи развития биомедицинского направления в Российской Федерации, можно утверждать, что в настоящее время представляется целесообразным развитие ряда научных направлений собственными силами. Коллективы НИИ, лабораторий ВУЗов и других организаций медико-биологической направленности, имея необходимые знания, обретая опыт и обладая достаточными техническими возможностями, могут самостоятельно эффективно развивать следующие направления:

#### *В области фундаментальных исследований*

- Выявление статических и динамических маркеров болезней, и создание алгоритмов для диагностики и контроля лечения, базирующихся на анализе совокупности геномных, транскриптомных, метаболомных, липидомных и протеомных данных.
- Исследование индивидуальных характеристик в ответ на терапию, а также изучение подверженности болезням для формирования основ персонализированной медицины.
- Исследования внутриклеточных и межклеточных взаимодействий, включая конструирование органелл и процессов *de novo*/

- Развитие методов компьютерного моделирования биологических процессов в норме и при патологии, способов визуализации для анализа механизмов действия лекарственных препаратов, поиск мишеней для их приложения и способов индивидуализации фармакотерапии.

- Создание биоматериалов с заданными свойствами, биополимерных носителей, новых биосовместимых материалов с регулируемыми параметрами биodeградации, индуктивными свойствами.

- Изучение различных аспектов формирования и развития болезней, эндемичных для отдельных регионов России с целью разработки средств диагностики, лечения и профилактики.

Отдельно отстоят **фундаментальные и прикладные исследования в области нейронаук (когнитивные науки, нейрокомпьютерные интерфейсы, нейромоделирование, нейрофармакология и исследования мозга в норме и при патологии)**. Несмотря на ограниченные достижения в этой области в России (как и во всем мире), данное направление требует наиболее пристального внимания в связи с высочайшей значимостью для общества. Реализация направления должна осуществляться через специальную программу, которая объединит все инициативы в области нейронаук.

#### *В области прикладной биомедицины*

- Исследования в областях онкология, кардиология и ангиология, неврология, эндокринология, педиатрия, психиатрия и зависимости, иммунология, профилактическая среда. Актуальность связана с высокой социальной значимостью, значительным заделом и достаточным количеством научных центров могут высокий уровень работ (прежде всего в части разработок прогностических и диагностических средств, создания протезов и биоинженерных конструкций, стимулирования регенеративного потенциала).

- Выполнение эпидемиологических исследований, создание национальных регистров и банков биологических образцов широко распространенных и редких наследственных заболеваний у народов, населяющих территорию нашей страны (в соответствии со всеми научными платформами медицинской науки Минздрава России).

- Разработка терапевтических и профилактических вакцин (в том числе клеточных и ДНК вакцин) для широкого круга болезней.

- Развитие «ядерной» медицины (включая радионуклеидную диагностику и терапию), а также различных средств визуализации патологических состояний и процессов.

Основные научные направления можно осуществлять силами отечественных ученых, с учетом опыта и наработок ведущих зарубежных научных центров, однако в

определенных областях международная коллаборация является жизненно необходимым фактором. В частности в таких областях науки как репродуктивное здоровье и регенеративная медицина целесообразно сотрудничество с зарубежными партнерами.

Целесообразным представляется приобретение за рубежом ряда конкретных перспективных данных, прежде всего в таких областях, как микробиология, фармакология и инвазивные технологии. В каждой из этих областей у России есть достаточный задел и возможность роста, однако за рубежом вложены колоссальные средства, прежде всего в прикладные работы. Это касается в основном антибиотиков нового поколения, таргетных препаратов, микробиологических продуцентов разнообразных белков, средств профилактики, а также инструментов для различных инвазивных вмешательств, в том числе микро – и нано размерных роботов. В данной ситуации попытка повторения уже сделанных за рубежом работ может привести к неоправданному расходу средств, и может быть более перспективным «перескочить» на следующий уровень, заимствуя существующие знания.

### **3. Ключевые технологические направления, формирующие новый облик медицины и здравоохранения России**

Как уже отмечалось выше, в современной мировой медицине происходит изменение парадигмы в лечении больных. Современной альтернативой является подход, основанный на кардинальной смене распространенной сегодня болезни-центристской парадигмы, на новую, основанную на четырех базовых принципах:

- предсказательности, позволяющей прогнозировать заболевания на основе индивидуальных особенностей генома (создание вероятностного прогноза здоровья на основании генетических исследований);
- профилактики, работающей на опережение и позволяющей предотвращать появление заболеваний с помощью их профилактики, а также вакцин и препаратов для ремонта поврежденных генов;
- персонализации, основанной на индивидуальном подходе к каждому больному;
- партисипативности (участия, партнерства), основанной на широком сотрудничестве различных врачей-специалистов и пациентов, а также на превращении пациента из субъекта лечения в объект лечебного процесса.

Другими словами, медицина будущего основывается на ранней диагностике первых симптомов развивающейся патологии или предрасположенности к ней



(диагностика донозологических форм), превентивных мерах по устранению этих первичных признаков и как результат этих действий - уменьшение размеров квазиаттракторов, возврат их в первоначальную форму нормогенеза (квазиаттрактор нормы)" [<http://old.camonitor.com/archives/6764>]. Новая парадигма опирается на информационные технологии, науку и клиническую терапию для улучшения здоровья и удовлетворения потребностей пациентов

Рассматривая изменения в медицине и здравоохранении, сфокусируемся на наиболее важных в среднесрочном периоде направлениях, именно на персонализированной профилактической медицине и технологиях, обеспечивающих их реализацию. Следует отметить, что два технологических направления регенеративная медицина и биоинформатика рассматриваются отдельно, так как по своему значению гораздо шире рассматриваемой парадигмы.

### **3.1. Персонализированная медицина**

#### ***Почему именно персонализированная медицина важна для развития медицины и здравоохранения***

Важнейшим принципом медицины будущего является персонализация, связанная с индивидуальными особенностями человека. Это определенная модель организации медицинской помощи людям, основанная на выборе диагностических, лечебных и профилактических средств, которые были бы оптимальными для пациента, с учетом его генетических, физиологических, биохимических и других особенностей. Главная цель персонализированной медицины – оптимизировать и персонализировать профилактику и лечение, избежать нежелательных побочных эффектов через выявление индивидуальных особенностей организма. Персонализированная медицина – это основной тренд дальнейшего совершенствования медицины, которая сможет повысить безопасность и эффективность терапии, улучшить жизнь, здоровье и качество жизни пациентов, а также повысить уровень выживаемости [<http://www.osp.ru/medit/2013/02/13034118.html>, 2013].

Современные ожидания и представления о персонализированной медицине будущего базируются на «трех китах»:

- геном каждого человека можно будет легко и недорого расшифровать и полученную информацию использовать для прогнозирования вероятных болезней, их профилактики и разработки индивидуального метода лечения;

- большинство прогнозируемых в результате расшифровки генома заболеваний можно будет предотвратить посредством генетических или терапевтических методов, а также коррекции образа жизни;

- возникающие у пациента болезни можно будет лечить с помощью индивидуально разработанных препаратов и схем лечения, учитывающих особенности организма и характер болезни. Минимум риска, минимум осложнений, минимум проблем.

В основе персонализированной медицины сегодня лежит крайне тяжелая задача классифицировать представителей популяций и субпопуляций человечества по принципу уникальной или непропорциональной чувствительности к определенной болезни или реакции на определенный метод лечения. Принцип «лечения больного, а не болезни» известен в медицинской практике еще со времен Гиппократов, однако именно в последнее десятилетие, благодаря достижениям в области молекулярных технологий и методов анализа данных, этот принцип стал реализуем. Он сделал возможным развитие целого направления медицины, за которым, по мнению многих экспертов, стоит будущее мирового здравоохранения и фармацевтической индустрии [McCarthy J.J., 2014].

Технологической основой персонализированной медицины являются генетические и клеточные технологии.

#### *Генетическая диагностика и геновая терапия*

Преимущества персонализированной медицины бесспорны, как для пациентов, так и для экономики здравоохранения. Для превентивной медицины, пожалуй, важнейшим методом определения патологий является генетическая диагностика. Так, например, в маммологии использование химиотерапии может сократиться на 34%, если женщины, больные раком молочной железы, до начала лечения будут проходить генетический тест на выявление мутаций в гене BRCA-1 и примут превентивные меры (геновая терапия или превентивные интервенционные манипуляции) для предотвращения начала развития заболевания. Если пациенты с метастатическим колоректальным раком будут проходить тест на ген KRAS до начала терапии, затраты на здравоохранение только в США снизятся на \$ 604 млн. в год.

Скорейшее внедрение методов персонализированной медицины на основе геновой диагностики и геновой терапии для лечения социально-значимых, жизнеугрожающих заболеваний, таких как онкологические, неврологические, кардиоваскулярные и др. заболевания, особенно актуально. В мире только от рака ежегодно умирают более 7 млн. человек, а к 2030 году эта цифра может составить 30 миллионов ежегодно. Неудивительно, что онкология – это та терапевтическая область, где персонализированная генодиагностика уже сейчас развивается наиболее активно.

Разработка основ генной терапии (изготовление специфически эффективного для данного пациента лекарства и обеспечение его целевой доставки) в перспективе приведет к настоящему прорыву в области медицины, позволяя предотвращать/лечить многие болезни, ассоциированные с генными аномалиями. Ситуации, при которых актуальна генная терапия, можно классифицировать на три вида:

1. потеря функции определенного гена;
2. подавление избыточной функции;
3. модификация генетической информации.

Для решения этих проблем в поврежденную клетку искусственно вводится новая генетическая информация. В результате полноценная работа возобновляется, и болезнь излечивается. Особые надежды по генной терапии связаны с онкологическими заболеваниями. Такой метод позволяет, не затрагивая здоровые ткани и клетки, уничтожать злокачественные опухоли. Теоретически генная терапия может быть проведена в отношении и соматических, и половых клеток. При соматической генной терапии изменения, внесенные в геном пациента, не передаются потомству. Аналогичные воздействия на половые клетки с целью передачи генетической информации последующим поколениям в настоящее время не применяют, в т.ч. и по этическим соображениям.

В персонализированную медицину могут много привнести популярные сейчас нанотехнологии. На их основе возможна разработка способов таргетной доставки генных препаратов, полученных с помощью генной инженерии – частью биотехнологии, обладающей методиками получения рекомбинантных РНК и ДНК, выделения генов из организма (клеток), осуществления манипуляций с генами и введения их в другие организмы. В медицине применение нанотехнологий также может актуализироваться необходимостью изменять структуру клетки на молекулярном уровне, т.е. осуществлять "молекулярную хирургию" с помощью наноботов. Наноботы или молекулярные роботы – технологии будущего, они могут участвовать (как наряду с генной инженерией, так и вместо нее) в перепроектировке генома клетки, в изменении генов или добавлении новых для усовершенствования функций клетки.

#### *Клеточные и тканевые технологии*

Поистине, феноменальные перспективы развития имеются также у популярных сегодня клеточных и тканевых технологий. Эффекты, ожидаемые от введения клеточного материала, могут быть как заместительными (введение клеточной массы кератиноцитов и фибробластов в ожоговую рану или диабетическую язву с целью ее эпителизации), так восстановительными (введение аутологичных стромальных стволовых клеток,

предварительно дифференцированных, в клетки больного органа: сердца, печени, поджелудочной железы и т. д.) и стимулирующими (введение фетальных стволовых клеток, плазмы, обогащенной тромбоцитами, фибробластов).

В использовании стволовых клеток различного происхождения достигнуты большие успехи при лечении ожогов и заживлении ран, в терапии инфаркта миокарда, при лечении онкологических заболеваний, прежде всего за счет специфического паракринного профиля стволовых клеток. Расширенное применение иммунокомпетентных клеток сулит прогресс в лечении рака поздних стадий, иммунодефицитных состояний различного происхождения, тяжелых аллергий, инфекций и т.д. [Snyderman R., 2014].

### ***Какие смежные области затрагивает, какие условия важны для развития персонализированной медицины***

Персонализированная медицина в последние годы стала одним из ключевых направлений развития фармацевтической отрасли, фармакологии и здравоохранения в целом. Несмотря на достижения современного здравоохранения, неудовлетворенные медицинские потребности населения требуют качественного повышения эффективности терапии. При этом крайне актуальной является проблема побочных эффектов и индивидуальной непереносимости препаратов. Эффективным ответом на эти вызовы может стать внедрение подходов персонализированной медицины, задача которой состоит в том, чтобы адаптировать методы лечения к особенностям конкретных пациентов. Это значительно повышает эффективность терапии и снижает побочные эффекты от лечения, а также сокращает расходы на здравоохранение.

Высочайшая важность медицины для развития всего общества и государства обуславливает повышенный интерес со стороны всех акторов к проблеме ее развития. Сегодня персональная медицина реализована не полностью и ограничена неисчерпывающим анализом генома пациента, предсказанием с большой долей вероятности развития лишь некоторых заболеваний. В качестве превентивного вмешательства в подавляющем числе случаев применяется радикальная тактика. Например, при обнаружении гена рака молочной железы, предлагается тотальная резекция молочных желез. С одной стороны, это, конечно, позволяет снижать заболеваемость и смертность, с другой стороны, подвергается резкой критике по этическим соображениям. Существующая сегодня генная терапия ограничена в знаниях и технологиях, представляет собой пока лишь один из зачатков медицины будущего. Будущее персонализированной медицины, конечно же, стоит за развитием методов генной диагностики, генной паспортизации, генной терапии. Персонализированная медицина движется в сторону развития и удешевления способов выявления больных среди населения, которые

находятся в группе повышенного риска развития определенных заболеваний, и стремятся профилактически лечить этих людей [Lu Y.F.,2014].

#### *Генетическая диагностика и генная терапия*

В основе персонализированной медицины XXI века лежит генетический паспорт. Генетический паспорт – электронный документ, содержащий информацию о генетической индивидуальности человека. Эту информацию получают в ходе анализа ДНК и отражают в виде определенной комбинации букв и цифр. Генетическая информация, приведенная в генетическом паспорте универсальна, она понятна генетику любой страны. (индивидуальные данные о ДНК конкретного человека). Генетический паспорт состоит из двух отдельных частей – паспорта идентификационного и паспорта здоровья.

Идентификационный паспорт содержит информацию о результатах анализа лишь 16 локусов, ничтожно малого количества ДНК, которого достаточно лишь для высокоточной идентификации человека. Такой паспорт необходим тем людям, чья профессия сопряжена с повышенным риском для жизни (военнослужащим, спасателям, летчикам и т.д.). Куда больший интерес для медицины представляет генетический паспорт здоровья, который содержит информацию об особенностях структуры ДНК, индивидуальной предрасположенности к ряду наследственных заболеваний, а также рекомендации для пациента и его лечащего врача по профилактике заболеваний с повышенным риском. Подбор индивидуального лечения пациента, основанный на его генетических характеристиках, создает беспрецедентные возможности для лечения геннодетерминированных болезней.

Очевидно, что для развития генетической диагностики и генной терапии должны быть достигнуты соответствующие технологические условия, сформирована определенная технологическая база. Медицинская генетическая диагностика должна быть обеспечена доступным для широкого использования NGS анализом (глубоким секвенированием нового поколения), в том числе оборудованием и специализированными реактивами. Кроме того необходимы инструменты биоинформационного анализа полученных данных, в том числе специальные алгоритмы, обеспечивающие поддержку принятия медицинских решений. Причем инструменты биоинформационного анализа должны постоянно пополняться и совершенствоваться.

Обязательным смежным процессом развития генетической диагностики является развитие биобанкинга в России. Только создание сертифицированных коллекций биологического материала по стандартизированным протоколам позволит выявлять качественные популяционно зависимые генетические маркеры болезней, необходимые для генетической диагностики.

Генетическая терапия требует развития методов доставки необходимых генов в дефектные клетки организма, включая создания специфических таргетных конструкций на основе липосом и полимеров. Кроме того необходимо постоянное совершенствование инструментов редактирования генома, в том числе CRISPR. Журнал Nature назвал 10 самых влиятельных ученых – тех, за кем стоят важнейшие научные прорывы года, номер первый – 32-х летний Фэн Чжан (Feng Zhang) из Массачусетского технологического института (Massachusetts Institute of Technology), один из разработчиков метода геномного редактирования.

Кроме того развитие генной терапии требует радикальной реструктуризации фармацевтических производств, переориентации на выпуск биомедицинской продукции.

*Клеточные и тканевые технологии* сегодня высоко востребованы, активно изучаются и применяются в медицинской практике (эстетическая медицина, кардиология, онкология, неврология). Клеточные технологии, как прогнозируется, в будущем станут основой регенеративной медицины. Развитие последней сделает возможным полное восстановление пораженных тканей (восстановление ткани поджелудочной железы, нервных тканей, роговицы и др., а также ревитализация кожных покровов).

Для развитие клеточных технологий принципиальным является развитие медицинского материаловедения, прежде всего в части создания скаффолдов – основы для клеточных композитов. Биосовместимые материалы должны обеспечить контроль и высокую жизнеспособность трансплантируемых клеток.

Должны активно развиваться инновации и промышленность, обеспечивающие клеточные и тканевые технологии необходимыми реагентами, в том числе средами, сыворотками, факторам и роста и дифференцировки клеток. Без создания отечественного производства этих компонентов немислимо широкое внедрение клеточных протоколов в медицинскую практику.

В целом персонализированная медицина в целом помимо несомненного обогащения самой медицины способна привести к позитивным изменениям в генетике, биотехнологии, нанотехнологиях, фармакологии и фармацевтике [Best D., 2012]. Но для широкого применения методов персонализированной медицины в практике должна быть усовершенствована законодательная база, в части клеточных технологий, биомедицинских технологий, и, прежде всего, в части возвращения понятия «**медицинские технологии**», поскольку 100% разработок в области персонализированной медицины опираются именно на это понятие.

### ***Текущие и прогнозные возможности персонализированной медицины***

#### *Генетическая диагностика и генная терапия*

Генодиагностика уже достигла определенных успехов в предсказывании генетических болезней (в основном крупных мутаций, моногенных заболеваний) у детей и взрослых. С увеличением «разрешающей» способности технологий ученые займутся более мелкими мутациями, появится возможность получать геном ребенка уже на десятой неделе беременности. В настоящее время разработан ряд генодиагностических тест систем для выявления и прогнозирования мультифакториальных болезней. Достигнуты значительные успехи в области персонализации медицины в части фармакогенетики.

*Генная терапия* же изучается и апробируется с начала девяностых годов.

Но остаются три главные нерешенные проблемы: доставка нужного гена, его интеграция в нужное место, будет ли там ген работать и насколько хорошо. Основная проблема генной терапии — разработка эффективного и безопасного способа переноса необходимых генов в дефектные клетки организма. В качестве «средств доставки» генов используют различные векторы, наиболее часто — различные вирусы [<http://meduniver.com/Medical/Microbiology/137.html>]. Разрабатывается значительное число инструментов для генной терапии, в том числе. Невирусные векторы представлены либо плазмидной ДНК, либо комплексами ДНК с липосомами, аденовирусными белками, трансферрином, полилизинном и т.д. Плазмидная ДНК не встраивается в геном хозяина и обеспечивает лишь 2 – 4-недельную экспрессию гена. Кроме того, трансфекция клеток плазмидной ДНК *in vivo* составляет всего 0,1 %, и поэтому метод используют при необходимости некоторое время секретировать белок, способный по паракринному механизму действовать на другие клетки. Если же требуется длительная экспрессия белка, активного только в той клетке, где он синтезирован, используют модификации вектора. Так, для повышения трансфекции клеток сосудов *in vivo* до 4 – 5 % применяют липосомальный плазмидный вектор, при этом положительный заряд обволакивающих ДНК липидных пузырьков способствует проникновению ДНК через отрицательно заряженную мембрану клетки-мишени. Вирусные векторы представлены ослабленными или модифицированными ретровирусами, аденовирусами, аденоассоциированными вирусами, вирусом герпеса 1-го типа, лентивирусами и т.д. Ретровирусные векторы применяются только для сосудистой генной терапии *ex vivo*, а неиспользование *in vivo* обусловлено их недостатками. Аденовирусные векторные системы в сотни и тысячи раз эффективнее, чем плазмидные и ретровирусные, но обеспечивают лишь кратковременную экспрессию введенных генов (до 4 недель), а повторные введения чреватые развитием воспалительных и иммунных реакций, особенно в случае 1-го поколения аденовирусов. Развитие иммунного ответа на вирусные белки может сопровождаться элиминацией внесенных терапевтических генов. Лентивирусы (ВИЧ) также способны к трансфекции

неделящихся клеток, но они потенциально опасны для человека. Эффективен и перенос генов с помощью гемагглютинирующих вирусов, но применение этого вектора ограничено неспецифическим связыванием вирусов с эритроцитами. Перспективно использование аденоассоциированных вирусов — непатогенных, способных к трансфекции неделящихся клеток и обеспечению длительной экспрессии введенных терапевтических генов [[http://doctorspb.ru/articles.php?article\\_id=2888](http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=2888)].

Вероятно, что скорее терапия генетических дефектов будет решаться через *клеточные технологии*. В этом смысле самой перспективной видится технология индуцированных плюрипотентных клеток, из которых можно культивировать нужные клетки или даже органы с правильным геномом. Кроме того, развитие клеточных технологий сделает возможным полное восстановление пораженных тканей и составит основу регенеративной медицины будущего.

***Параметры спроса: что и кому дает развитие персонализированной медицины, на какие сектора она влияет***

В развитии персонализированной медицины в части *генетической диагностики и генной терапии*, а также *клеточных технологий* существует четыре важнейших бенефициара: пациенты, представители фармацевтической, биотехнологической промышленности и общества, а также государство. От прогресса в области персонализированной медицины, в первую очередь, выиграют потребители услуг и технологий (пациенты), поскольку они получают более безопасную и эффективную терапию геннодетерминированных заболеваний; фармацевтическая промышленность получит повышение эффективности, производительности, улучшение продуктовой линейки, повышение рентабельности производства и технологическое превосходство над другими производствами за счет разработки уникальных высокоэффективных препаратов; общество и государство получают сокращение расходов на здравоохранение (эффективное лечение конкретного заболевания одним препаратом, снижение расходов на преодоление резистентности, побочных эффектов, на диагностику), как следствие, более точное распределения ограниченных ресурсов здравоохранения. Развитие персонализированной медицины способно активизировать интегральный рост науки, укрепление реального сектора экономики за счет фармацевтической, медицинской, химической, биотехнологической и т.д. отраслей хозяйства.

Развитие персонализированной медицины меняет принципы работы фармацевтических и биотехнологических компаний во всем мире. В деятельности фармацевтических компаний, нацеленных на производство инновационных препаратов, персонализированная медицина играет возрастающую роль. За последние 5 лет объем



инвестиций в развитие персонализированной медицины увеличился на 75%. Как прогнозируется, в течение нескольких лет около 60% всех препаратов на доклинической стадии будут разрабатываться в соответствии с данными биомаркеров.

Российский рынок пока находится в той точке, когда потенциальным клиентам необходимо детально объяснять, что это за исследования, зачем они нужны и что это уже давно не из разряда научной фантастики. Серьезным сдерживающим фактором развития рынка российских разработок в области биомедицины остается разница в их цене по сравнению с Западом: в России стоимость персональных генетических исследований начинается от 500 долларов, в США — от ста. Американцы, например, использовали в начале выхода на рынок технологий прием, когда генные исследования обходились дешевле себестоимости, создавая критическую массу, которая потом обеспечила взрывной рост объемов их потребления [Goldberger J.J., 2013; <http://expert.ru/expert/2014/36/deshifrovshiki-gennogo-pazzla/>].

***Роли заинтересованных сторон в развитии генетической диагностики и генной терапии, клеточных и тканевых технологий, персонализированной медицины***

- Роль государства в системе развития всей биомедицины, в том числе персонализированной медицины, сложно переоценить. Именно на федеральную власть возлагаются обязанности по разработке долгосрочных программ развития отрасли, оптимизации законодательства, обеспечению финансирования сверхперспективных исследований и разработок на раннем этапе.
- Исследовательские центры и научно-исследовательские институты должны осваивать передовые методы и вести исследования не ниже, чем на мировом уровне, получать качественный научный продукт.
- Роль предприятий фармацевтической, химической и медицинских отраслей заключается в увеличении восприимчивости к инновациям, повышению инвестиций в R&D, освоению производства отечественных расходных материалов и реагентов, необходимых для проведения медицинских исследований.
- Вузы должны обеспечить открытие новых образовательных программ, привлечение ведущих ученых к образовательному процессу для подготовки квалифицированных трудовых кадров.
- Потребители биомедицинских технологий при условии оправдания надежности обещаний, лежащих в основе перспективных нововведений; а также реальных социальных условий их внедрения государством не должны формировать отторжения к новым, перспективным технологиям в медицине.

## ***Относительные масштабы влияния персонализированной медицины на различные параметры здравоохранения***

Уже сегодня развитие генных технологий позволяет диагностировать около ста моногенных заболеваний (нейрофиброматоз, миотоническая дистрофия с миотонией, синдром Марфана, фенилкетонурия, муковисцидоз, гемофилия А, миопатия Дюшенна и др.). Заблаговременная диагностика является инструментом превентивного принятия решений о дальнейшей тактике врача. Гораздо хуже обстоит дело с полигенными заболеваниями. Болезнь Альцгеймера, ассоциированная с одним геном – это всего один процент случаев этого заболевания. Многие онкологические болезни – также мультифакторны. Сейчас тысячи лабораторий ищут истоки полигенных заболеваний. Это весьма сложная задача, однако с условиями массовости исследований, в ближайшие десять лет геномы многих онкологических и других полигенных заболеваний будут расшифрованы.

Впоследствии станет возможной разработка генных лекарств для лечения таких заболеваний. То есть, станет возможной полноценная реализация всей идеи персонализированной медицины. Это сделает возможным значительно снизить уровень смертности от заболеваний, которые на данный момент не поддаются лечению. Также в среднесрочной перспективе удастся значительно снизить уровень инвалидизации [http://expert.ru/expert/2014/36/deshifrovshiki-gennogo-pazzla/, 2014].

### ***Прогнозные оценки развития персонализированной медицины для России***

Постепенное развитие настоящего научного направления способно привести к удешевлению, увеличению скорости анализа, компьютерной обработке данных. Это будет способно привести к бурному развитию *генной диагностики*, а впоследствии и *генной терапии*. Это приведет к распространению и повышению доступности технологий.

В Америке уже, например, сделано более 400 тысяч внутриутробных исследований плода на предмет генетических патологий, чуть меньше в Китае и в Европе. В США эта процедура скоро станет обычной скрининговой программой для беременных. В России этим занимается пока ограниченное число лабораторий. Примечательно, что в России уже разработана своя собственная технология генодиагностики, которая со временем будет дополняться и модернизироваться с учетом уровня научно-технологического развития и доступности технологий или заменяться новыми. Развитие *клеточных и тканевых технологий* даст медицине практически неограниченный инструментарий в восстановлении поврежденных тканей и органов.

### ***Барьеры развития – научные и технологические***

- Огромным барьером на пути персонализированной медицины является интерпретация генной информации. Расшифровав геном, ученые, получили последовательность с тремя миллиардами букв-нуклеотидов, теперь предстоит определить что на самом деле означает этот огромный массив информации. Предстоит выяснить, какие гены с какими заболеваниями ассоциированы. Это огромная работа, которая при условии максимального вложения ресурсов не может быть выполнена в ближайшие несколько лет.

- Необходимо совершенствовать клеточные и тканевые технологии. Так, в частности, остается малоизученной проблема трансформации стволовых клеток. Актуальны исследования в области отторжения пересаженных клеток, иммуноопосредованных реакций при пересадке стволовых клеток, а также противовирусная очистка трансплантируемого материала и т.д.

- Огромной проблемой является дороговизна реактивов и оборудования. Более 95% высокотехнологичного исследовательского оборудования закупается за рубежом. И если цена на новый прибор в России в настоящее время сравнима с зарубежными аналогами, то стоимость и качество обслуживания часто неадекватны. Кроме того, для России практически закрыт рынок поддержанного оборудования, которое из-за дисконтной цены могло бы стать прекрасным инфраструктурным подспорьем для небольших недавно организованных лабораторий. Стоимость же реактивов для исследований, которые ввозятся из-за рубежа на 90%, более чем в 2 раза выше, чем для зарубежных ученых. При этом сроки поставки составляют от 3-х до 6-и месяцев, что приводит к порче реактивов и делает совершенно невозможной интенсивную научную деятельность. Такая ситуация связана со сложностями в таможенном законодательстве. Большая часть реактивов попадает под перечень прекурсоров наркотических веществ и их также практически невозможно приобрести для работы. Необходимо разработать «зеленый коридор» для поставки реактивов для научной работы.

- В результате слабой подготовки в вузах в России слишком мало профессионалов высокого уровня, способных обслуживать высокотехнологичное оборудование для генодиагностики, генотерапии и клеточных технологий, обдуманно и продуктивно работать на нем. Еще меньше специалистов по интерпретации полученных результатов и разработки алгоритмов для клинического применения. Необходимо вводить специальные курсы для подготовки «элитных» специалистов.

- Сложность получения в России грантов «не на оборудование». Это приводит к тому, что у лаборатории есть оборудование, но денег на работу людей, которые могут им управлять, слишком мало.

- Биоэтика – это то, что, возможно, пока не дает генетикам зайти слишком далеко. После злоупотребления идеями евгеники сообщества ученых договорились между собой о некоторых принципах. В первую очередь стоит отметить запрет на создание эмбрионов человека, то есть собственно клонирования. Запрещена трансплантация генов. Вмешательство в геном человека может производиться только в профилактических целях и не должно вызывать изменения генома наследников этого человека. Еще проходят противоречивые и, видимо, не имеющие будущего дискуссии о том, не запретить ли исследования в отношении детей до 16 лет, то есть до возможности принятия человеком сознательного решения о необходимости получения им таких знаний.

### **3.2. Профилактическая медицина**

#### ***Почему именно профилактическая медицина важна для развития медицины и здравоохранения***

По данным Всемирной организации здравоохранения, причиной 75% смертей в России являются хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), такие как сердечно-сосудистые, онкологические, заболевания органов дыхания и диабет. Смертность от ХНИЗ продолжает расти во всем мире. Среди ведущих причин мировой смертности в докладе ВОЗ за 2012 год были названы ишемическая болезнь сердца, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких, респираторные инфекции нижних дыхательных путей, рак легких, трахеи и бронхов, сахарный диабет, диарея, ВИЧ, гипертоническая болезнь. Сложившаяся ситуация требует изменения приоритетов при планировании стратегий укрепления здоровья населения, а именно смещение акцента от клинического подхода в сторону профилактических программ.

Профилактическая (превентивная) медицина – это идеология и методология персонифицированного управления состоянием здоровья и резервами организма, направленная на продление полноценной здоровой жизни человека. Ее главная задача - не лечение болезней, а выявление изменений в организме, способных вести к заболеваниям и принятие адресных мер, направленных на предотвращение болезней. Философия превентивной медицины принципиально отличается от традиционной медицины. Необходимо понимать, что вся современная медицина, по крайней мере, в своем «западном» (и российском) варианте, основывается на парадигме лечения уже возникших болезней. Иными словами в ее основе лежит парадигма скорее «ремонта», а не охраны здоровья. В силу чего, она принципиально не готова к решению вопросов превенции, требующих смены ее главной парадигмы.

Задачами профилактической медицины являются разработка и осуществление широких санитарно-оздоровительных и лечебно-профилактических мер по охране здоровья населения и среды его обитания, а также развитие у населения мотивации на здоровый образ жизни с целью предупреждения заболеваемости, инвалидизации и увеличения продолжительности жизни. Развитие мер профилактики является менее затратным в сравнении с развитием методов лечения социально-значимых заболеваний. При этом вклад профилактических мер в снижение смертности от этих заболеваний весьма существенный. Реализация профилактических программ и воздействие на управляемые факторы риска здоровью позволят рационально распределять ресурсы и средства для сохранения здоровья населения. Здоровая нация - это культурная нация, которая обеспечит высокий уровень производительности труда, экономики и обороноспособности государства.

Суть медицины предупреждения болезней заключается в персонифицированном управлении состоянием здоровья и резервами организма. Ее основная цель – продление полноценной здоровой жизни человека до естественных, биологически обусловленных пределов. Ее главная задача – не лечение болезней, а выявление изменений в организме конкретного обследуемого, способных привести к заболеваниям, и принятие адресных мер, направленных на предотвращение болезней [Miettinen O.S., 2014; Гринько О.В., 2012].

Представляется, что для решения острых демографических проблем сегодняшнего и завтрашнего дня, включая вопросы обеспечения рождения здоровых детей, снижения заболеваемости и смертности в популяции, продления полноценной здоровой и работоспособной жизни населения, необходимо на деле приступить к формированию концепции превентивной медицины и разработке практических шагов по ее реализации.

Превентивная медицина представляет отдельную отрасль биомедицины, целями /предметами деятельности которой являются:

1. объективное лабораторное выявление неощущаемых и, как правило, не выявляемых визуально доклинических изменений молекулярного уровня («молекулярных симптомов»), свидетельствующих о начальных этапах развития определенной патологии в организме обследуемого. То есть выявление маркерных признаков угрозы развития определенной болезни, обычно не выявляемых с помощью УЗИ, рентгеноскопии, МРТ и т.п. Этот основополагающий раздел может быть обозначен как **превентивная молекулярная диспансеризация**;

2. назначение мер адресной донозологической биомедицинской коррекции (преимущественно безмедикаментозной), направленной на остановку развития определенного патологического процесса, начальные доклинические признаки которого

были выявлены у конкретного индивида. Этот раздел может быть обозначен как **молекулярная биомедицинская коррекция.**

Современное представление о профилактической медицине XXI века базируется на «трех китах» - постулатах:

- индивидуальная оценка рисков патологических изменений на основе генетической диагностики, изучения семейного анамнеза и оценки психологического и физического состояния обследуемого и выработать стратегию по их снижению;
- регулярный мониторинг за состоянием маркерных показателей, отражающих текущее состояние органов и систем обследуемого;
- назначение адресных, преимущественно не медикаментозных мер, способных обеспечить предотвращение развития критических ситуаций в состоянии здоровья.

Выявление особенностей генотипа позволяет оценить риски развития болезней, которые могут не реализоваться в течение жизни; регулярный индивидуальный иммунобиохимический мониторинг за изменениями фенотипических маркерных показателей позволяет индивидуально отследить начало формирования болезни, (особенно у лиц повышенного риска) [EddyM., 2014; Гринько О.В., 2012].

*Какие смежные области затрагивает, какие условия важны для развития профилактической медицины*

Сохранение и укрепление здоровья населения требует системного подхода к формированию профилактической медицины, как основы общественного здоровья. Профилактическая медицина охватывает весьма обширный круг проблем из различных областей фундаментальной и клинической медицинской науки. Стимулирование исследований в этих направлениях приведет к развитию геномики, протеомики, метаболомики, молекулярной диагностики, фармакологии и т.д. Новый импульс получают предприятия промышленного сектора, ориентированные на обеспечение системы здравоохранения: фармацевтическая, химическая, медицинская, биотехнологическая промышленность. Помимо этого, профилактическая медицина затрагивает и другие вопросы: изучение экологии, эпидемиологии, гигиены и санитарного просвещения, культуры питания, биостатистики, биоинформатики, разработку информационно-образовательной и нормативно- правовой базы для развития программ по формированию здорового образа жизни населения, управление ресурсами и финансами для реализации профилактических программ и другие области.

Для наилучшего развития персонализированная медицина нуждается в инвестициях в НИОКР, корректировке законодательной базы, принятии долгосрочной программы развития с широким горизонтом планирования, подготовке

высококвалифицированных специалистов и трансфере недостающих технологий [Miettinen O.S., 2014; Dunkley G., 2013]. Эффективное и полноценное развитие профилактической медицины, возможно только при условии активного участия государственных структур, медицинских работников, средств массовой информации и самого населения.

Для развития профилактической медицины необходимы **финансовые вложения со стороны государства**. Необходима научно обоснованная перспективная долгосрочная стратегическая государственная программа профилактики болезней в масштабе всей страны. В этой государственной программе получить финансовое обеспечение должны следующие области: организация массовой диспансеризации населения, развитие методов и технологий ранней диагностики социально-значимых заболеваний, научные исследования, направленные на изучение факторов риска заболеваний и контроль за ними. Не менее важными являются программы по организации общественного питания, охране труда, оздоровлению и сохранению окружающей среды, разработке научных программ по экологии человека, охране здоровья женщин и детей, развитию массовой физической культуры и спорта, гигиеническому воспитанию, санитарному просвещению, направленных на формирование у населения мотивации на здоровый образ жизни. Финансовые вложения, которые необходимы для поддержки оздоровительных мероприятий для населения быстро окупятся, поскольку развитие профилактической медицины будет способствовать снижению уровня временной нетрудоспособности, инвалидизации и смертности населения трудоспособного возраста и, как следствие, приведет к экономическому росту России, за счет увеличения рабочего времени и производительности труда, а также увеличения выпуска продукции. Еще одним важным условием развития профилактической медицины, которое обеспечивает государство, является **разработка нормативно-правовой базы и систем контроля за деятельностью организаций участвующих в реализации профилактических программ**.

Не менее важным условием развития профилактической медицины в России является **грамотная и эффективная деятельность медицинского сообщества**. Еще одним условием должно быть следующее: медицинский персонал должен изменить подход к врачебной деятельности и первостепенной задачей должен ставить не лечение болезней, а профилактику этих заболеваний и поддержание здоровья населения. Медицинские работники не только должны быть главной фигурой в проведении оздоровительных и профилактических мероприятий, но и уметь убедить у своих пациентов в необходимости их использования. Совместными усилиями медицинских работников и СМИ необходимо активно пропагандировать важность профилактической

медицины для здоровья каждого гражданина и здоровья нации в целом, а также ее значимость для экономического развития страны. Работа с населением должна быть дополнена освещением основных факторов риска развития наиболее распространенных заболеваний. Убедительное заключение врача может стать основным мотивирующим фактором для изменения образа жизни и отказа от вредных привычек. Особенно актуальным вопросом является повышение качества подготовки профессиональных кадров для развития ранней диагностики социально-значимых заболеваний. Развитие массовой диспансеризации – еще один важный шаг к эффективной профилактической медицине. Кроме того, активная вакцинация против наиболее распространенных заболеваний будет играть существенную роль в укреплении здоровья населения. Ответственный подход медицинских работников к мониторингу заболеваемости и выявлению ранних признаков болезней и к убеждению населения в целесообразности профилактических мер позволит существенно снизить общий уровень заболеваемости населения России.

Не менее значимым условием динамичного развития профилактической медицины является **эффективная работа научного сообщества**. Благодаря успехам фундаментальной и клинической науки должны появляться новые технологии и методы профилактической медицины. Наиболее актуальными научными направлениями сегодня являются изучение факторов риска заболеваний и методов их коррекции, изучение вклада окружающей среды в формирование заболеваний, технологии и по охране окружающей среды и снижению техногенной нагрузки, изучение генетического и эпигенетического факторов развития заболеваний, эпидемиологический мониторинг заболеваемости, разработка методов ранней молекулярной и аппаратной диагностики заболеваний, разработка программ формирования здорового образа жизни населения и программ здорового питания. Появление новых технологий профилактической медицины позволит поддерживать высокий уровень здоровья населения страны.

Помимо вклада государства, медицины и науки в развитие профилактической медицины еще одним условием для роста эффективности проводимых мероприятий должна стать **активная позиция и высокая мотивация самих граждан России по отношению к своему здоровью**. Возможность врачей влиять на изменение поведения пациентов в отношении своего здоровья ограничена. В России по-прежнему низка культура обращения к медицинским работникам за консультативной помощью. Так, по данным исследования АРМ и IFPMA, около половины населения (44%) не посещали врачей и не проходили диспансеризацию (79%) в течение 2010 года. Из тех, кто все же прошел диспансеризацию в минувшем году, лишь 4,5% делали это по собственной



инициативе, а остальные в соответствии с существующими правилами об обязательной диспансеризации отдельных категорий граждан либо по инициативе врача [<http://www.rg.ru/2011/05/16/profilaktika.html>]. Совершенно не удивительно, что такое отношение к собственному здоровью препятствует развитию профилактической медицины в России. Необходимо формирование у населения активной сознательной позиции в отношении здорового образа жизни, отказа от вредных привычек, нерациональных форм поведения для обеспечения высокого уровня здоровья и увеличения сроков продолжительности жизни.

### ***Текущие и прогнозные возможности профилактической медицины***

В настоящее время государство совместно с медицинским и научным сообществом ведет определенную политику в области поддержания здоровья населения и профилактики социально-значимых заболеваний. Развивается нормативно-правовая база, разрабатываются и внедряются программы демографического развития и программы формирования здорового образа жизни населения. По всей России проводится массовая диспансеризация населения и профилактические медицинские осмотры, отмечается увеличение охвата населения диспансеризацией. Не отстает и ранняя диагностика заболеваний. Развивается перинатальная диагностика, ранняя диагностика сердечно-сосудистых онко- и других заболеваний. Растет оснащенность клиник и больниц современным диагностическим оборудованием. Проводятся некоторые эпидемиологические исследования и мониторинг заболеваемости. Ведется просветительная работа с населением: освещение факторов риска, вклада вредных привычек в формирование заболеваний, пользы здорового образа жизни и т.д. Создаются центры здоровья и кабинеты здоровья в общеобразовательных учреждениях, а также школы здоровья. Государство реализует ряд программ по профилактике табакокурения, алкоголизма и наркомании. Помимо этого реализуются молодежные программы, направленные на формирование здорового образа жизни и развитие массового спорта.

Еще одним важным направлением является организация здорового питания рабочих и служащих промышленных предприятий, а также обучающихся и студентов учреждений высшего и среднего профессионального образования. Была создана научная платформа «профилактическая среда», в задачи которой входит разработка новых технологий и методов, необходимых для профилактики хронических неинфекционных заболеваний, обеспечения здорового образа жизни и снижения смертности населения Российской Федерации.

В будущем благодаря развитию науки, вкладу государства, профессиональному развитию медицинских работников и мотивации самого населения профилактическая

медицина может стать высокотехнологичной частью персонализированной медицины и позволит предупреждать развитие социально-значимых болезней на самых ранних этапах. Станет возможным создание индивидуальных «генетических паспортов», в которых будет определена предрасположенность к различным заболеваниям для каждого человека. Будут развиваться методы метаболомного картирования биологических жидкостей, методы ранней молекулярной диагностики заболеваний. Не менее важной останется неинвазивная аппаратная ранняя диагностика заболеваний, которая будет доступна для всего населения. Будут созданы компьютерные системы мониторинга заболеваемости и модели развития эпидемических процессов, которые предупредят возникновение эпидемий опасных болезней. Будет развиваться вакцинация населения, будут разработаны новые более безопасные и эффективные вакцины против наиболее распространенных заболеваний. Будет совершенствоваться факторная профилактика социально-значимых заболеваний, и разрабатываться методы коррекции факторов риска. Будет развиваться направление по созданию лекарственных средств для предэкспозиционной профилактики наиболее опасных инфекционных заболеваний. Не менее важным будет создание новых персонализированных методов повышения устойчивости к стрессогенным факторам внешней среды.

Будущее в области превентивной медицины может быть обеспечено разработками нефармакологических (в классическом понимании) индивидуализированных подходов к коррекции нарушений молекулярного уровня, к восстановлению и стимулированию естественных механизмов репарации, регенерации и компенсации; к изучению и объективному анализу результативности технологий, предлагаемых наномедициной, биотехнологией, физиотерапией, гомеопатией; к исследованиям в области психосоматики, нутрициологии. Безусловно, много работы остается и в плане изучения и практического применения известных и новых биомаркеров — молекулярных предвестников начинающегося неблагополучия в организме.

В долгосрочном горизонте, с развитием технологий, методов тонкой диагностики, расширением знаний в области «генная мутация - болезнь», разработкой технологии изготовления и доставки генных лекарств, а с также удешевлением и массовостью анализов станет возможным определять склонность к заболеванию еще до ее наступления. Это позволит заранее преступать к предотвращению болезни. Результатом такой тактики может стать снижение общей заболеваемости, уменьшение числа хронических больных и инвалидов [Гринько О.В., 2012].

***Параметры спроса: что и кому дает развитие профилактической медицины, на какие сектора она влияет***

Спрос на услуги превентивной медицины постоянно растет: в современном обществе все больше людей уделяют внимание качеству жизни, которое, в основном, определяется качеством здоровья. К сожалению, в наш век высоких технологий большинство населения находится в «пограничной зоне» между здоровьем и болезнью. Сокращение этой «пограничной зоны» в сторону здоровья – основная задача, решение которой возложено на превентивную медицину. Пришло время, когда человек начинает осознавать, что здоровье является основным капиталом. Лучше предупредить развитие болезни, чем бороться с ней и ее осложнениями. Поэтому принцип ранней диагностики является одним из ведущих в медицине развитых стран. В своем арсенале превентивная медицина использует все известные методы диагностики с целью тщательного «сканирования» рисков заболеваний, что позволяет обнаружить болезнь до ее клинических проявлений и вовремя принять предупредительные меры. Даже тогда, когда патология сформировалась, важно не только вылечить пациента, но и сохранить достигнутые результаты, используя индивидуальные долгосрочные профилактические программы.

Исходя из этого очевидно, что главным бенефициаром от развития превентивной медицины станет общество, которое сможет значительно снизить уровень инвалидизации, смертности от опасных заболеваний. Безусловно, в первую очередь развитие профилактической медицины направлено на укрепление здоровья, долголетие, снижение заболеваемости и смертности населения. Благодаря развитию профилактических мер организуется здоровое питание и экологическая безопасность населения. Получают развитие программы по оздоровлению окружающей среды. Формирование личной ответственности за свое здоровья – это один из шагов культурного просвещения населения. Профилактическая медицина оказывает существенное влияние на репродуктивное здоровье населения и способствует решению демографической проблемы. Кроме того, снизится финансовая нагрузка на бюджеты всех уровней, обеспечивающие медицинскую помощь. Курс лечения одной редкой болезни может составить около полутора миллионов евро. Поэтому предотвращение таких болезней становится выгодным еще и с экономической точки зрения. В этом же заинтересовано и государство, за которым закрепляются функции по первоначальному финансированию новой формации медицины.

Для государства профилактическая медицина при достаточном ее развитии может стать гарантом сохранения трудовых и экономических ресурсов за счет снижения смертности и инвалидизации людей трудоспособного возраста, также снижения расходов на здравоохранения. От развития профилактической медицины выиграет весь сектор

здравоохранения, отрасли, обеспечивающие его: медицинская, фармацевтическая, биотехнологическая промышленность и др [Гринько О.В., 2012]. В целом развитие профилактической медицины влияет на все сектора экономики. Государство несет колоссальные экономические потери из-за временной нетрудоспособности населения. Осуществлять профилактику намного более выгодно, нежели заниматься лечением болезней. Благодаря укреплению здоровья населения повышается производительность труда, увеличивается продуктивное рабочее время, что улучшает экономические показатели страны.

Помимо развития экономики немаловажным фактором для государства является укрепление обороноспособности. Высокие показатели здоровья и физической подготовки Российских военнослужащих станут залогом мирного развития государства даже при наличии ряда внешних угроз. Сохранение и укрепление здоровья, развитие массового спорта способствует новым спортивным достижениям, поднимает престиж и авторитет России в глазах мировой общественности. Здоровое население обеспечит стабильное развитие Российской Федерации.

#### ***Роли заинтересованных сторон в развитии профилактической медицины***

Внедрение превентивной медицины – важная государственная задача. Она состоит в создании новых технологий, методик и практик силами государственных научных и научно-образовательных организаций (НИИ РАН, вузы), равно как и в построении точной системы взаимоотношений граждан, медицинских организаций, компаний и учреждений, задействованных в сфере оказания и обеспечения медицинских услуг, государственных регулирующих и контролирующих органов.

Предстоит объединить активность таких достаточно автономных сфер деятельности, как фундаментальная наука (РАН, центры R&D), практическая медицина (ЛПУ), бизнес (фармацевтическая, медицинская, биотехнологическая промышленность), государственное управление и образование (вузы) для обеспечения целей развития превентивной медицины. Сложность задачи требует построения оптимальных траекторий соединения большого количества отраслевых и междисциплинарных компетенций. При этом с первого шага важно принимать к рассмотрению не отдельные программы, а целостные концептуальные проекты с горизонтом планирования 15–30 лет, позволяющие одновременно рассматривать, планировать и корректировать разные звенья целостной концепции развития системы «здоровосохранения». Эта концепция должна обладать внутренней способностью к изменениям и развиваться во времени в соответствии с динамическими требованиями событий и обстоятельствами.

Роли сторон процесса:

1. Вузы – организационное, техническое и кадровое обеспечение и решение вопросов профессиональной подготовки достаточного количества специалистов, профессионально владеющих предметом (медиков, научных работников, управленцев, юристов, экономистов). Также играют немаловажную роль в научных исследованиях и разработках.

2. РАН – организационное, техническое и кадровое обеспечение долгосрочных плановых НИР, направленных на решение основных вопросов превентивной медицины. Играют основную роль производителей и поставщиков биомедицинских технологий для профилактической медицины.

3. Государство – законодательное обеспечение массовых превентивно-диагностических обследований, создание планирующего, координирующего и контролирующего органа, уполномоченного на решение всех вопросов, связанных с превентивной медициной в государственном масштабе (профильное агентство, саморегулирующееся сообщество с набором делегированных государством полномочий). Роль государства сводится к осуществлению финансирования и материально-технической поддержки и защиты наиболее важных областей профилактической медицины. Государство также осуществляет поддержку развития массового спорта. Помимо этого государство выполняет регуляторную функцию: разработку нормативно-правовой базы для нормального функционирования всех структур, которые реализуют профилактические проекты, а также создание органа, который будет контролировать работу этих структур. Государство осуществляет управление финансовыми потоками для развития наиболее актуальных и необходимых технологий профилактической медицины

4. Бизнес – инвестиции, запуск разработанных технологий в производство, создание центров проектного развития для генерации идей и разработки услуг или продуктов практического применения [Полетаев А.Б., 2013].

5. Потребители - ЛПУ и население. Медицинские работники ЛПУ осуществляют реализацию полученных технологий и методов на практике в работе с населением. Еще одной задачей медицинских работников является осведомление населения о здоровом образе жизни, объяснение важности проведения мер профилактики социально-значимых заболеваний. Население является потребителем медицинских технологий. Особенно важным для населения является формирование ответственного отношения к собственному здоровью и регулярное прохождение профилактических осмотров и диспансеризации.

***Относительные масштабы влияния профилактической медицины на различные параметры здравоохранения***

О важной роли диагностики заболеваний на ранних этапах с целью их незамедлительного лечения, вероятно, не нужно много говорить. Это давно признанный современной медициной факт. Прогресс в этой области имеет ключевое значение для успешности всей медицины. Эксперты выбирают первичную профилактику, так как она нацелена на сообщество в целом и обещает наибольшие успехи. Выявлено, что постоянная профилактическая работа может уже через 3—5 лет привести к значительному снижению общей смертности и урежению частоты смертельных и не смертельных осложнений заболеваний.

Непосредственными задачами профилактической медицины являются снижение уровня заболеваемости, смертности и инвалидности населения. Несомненно, ожидается, что развитие профилактической медицины позволит снизить заболеваемость опасными болезнями, укрепить здоровье населения и в результате снизить уровень смертности и инвалидности. Для того чтобы судить насколько сильным может оказаться влияние профилактики на уровень заболеваемости и смертности стоит обратиться к историческим примерам. Например, изобретение вакцины от натуральной оспы привело к тому, что в развитых странах натуральная оспа встречается исключительно редко. Другой пример, эпидемии бубонной чумы в средние века уносили жизни миллионов людей, развитие элементарной личной гигиены привело к резкому спаду заболеваемости. В настоящее время бубонная чума встречается довольно редко в эндемичных регионах и не носит характера эпидемии. В наши дни, по данным ВОЗ, до 30% всех случаев заболевания раком и 40% всех случаев заболевания сердечно-сосудистыми патологиями можно предотвратить только при помощи методов факторной профилактики.

Влияние профилактической медицины на уровень врачебных ошибок вероятнее всего окажется не столь существенным в сравнении с уровнем заболеваемости. Врачебные ошибки – это случайные события, которые не всегда удастся описать известными законами статистики. Однако, развитие профилактической медицины будет способствовать снижению уровня врачебных ошибок, благодаря совершенствованию диагностических технологий и снижению уровня заболеваемости. Это повысит доверие к системе здравоохранения, что также принесет свой кумулятивный положительный эффект.

Безусловно, развитие превентивной медицины может во многие разы снизить заболеваемость тяжелыми хроническими геннообусловленными и геннонезависимыми заболеваниями, очень сильно уменьшить показатель инвалидизации.

***Прогнозные оценки развития профилактической медицины для России)***

В стране необходимо формировать массовый спрос на здоровье. Задача эта не только медицинская, но и социокультурная. Спрос на здоровье будет расти только на фоне повышения жизненного уровня и общей культуры. Государству, обществу и, естественно, системе здравоохранения необходимо решать просветительскую задачу, знакомить людей с возможностями превентивного подхода; добиваться понимания того, что над здоровьем необходимо постоянно работать и что абсурдно ожидать панацеи.

Стране и обществу необходима новая медицинская научно-практическая школа как для воспитания врачей-специалистов, так и для широкого распространения системного клинического мышления. Это приведет к росту авторитета российских ученых и врачей на международной арене, повысит уровень научных знаний и результатов. Поскольку превентивная медицина является врачебным искусством, которым не смогут овладеть все врачи, то актуальной является разработка автоматизированных диагностических систем. Это позволит сделать диагностику доступной для многих практических врачей. Продуманная реализация такого подхода могла бы, не нанося заметного вреда самой идее системной медицины, улучшить качество работы врачей. Более того, актуальными являются приборы индивидуальной диагностики, инкорпорированные в систему телемедицины. Внедрение телемедицины в отечественное здравоохранение – вопрос ближнесрочной перспективы.

Следует разработать новое поколение медицинских приборов диагностического и лечебного назначения, позволяющих выявлять и корректировать не болезнь, а множество более тонких нарушений в организме. Будут сформированы новые направления в фармацевтической и медицинской промышленности, обеспечивающих превентивную медицину арсеналом инновационных средств. Практическая реализация этих предложений позволит отечественному здравоохранению решить многие проблемы, выйти из тупиковых ситуаций, а также обеспечить достойный вклад медицины в сохранение полноценного человека в физическом, духовном и интеллектуальном отношении [Гринько О.В., 2012; Полетаев А.Б., 2013].

Несомненно, что развитие отечественной профилактической медицины будет следовать путем развития этой области медицины в наиболее развитых странах. Основные тенденции, по развитию массовой диспансеризации с охватом всех возрастных и социальных групп населения, в будущем приведут к бурному развитию методов и технологий факторной профилактики социально-значимых болезней. Будут созданы Российские аналоги шкал оценки риска развития онкозаболеваний и заболеваний сердечно-сосудистой системы, в которых будут учтены особенности заболеваемости в России. Отечественные разработки будут дополнены данными российских

эпидемиологических исследований о распространенности факторов риска заболеваний. Будут созданы новые методы коррекции факторов риска. Благодаря этим разработкам будут созданы эффективные системы мониторинга заболеваемости.

Помимо этого всеобщая диспансеризация и профилактические осмотры при условии переоснащения клиник современными аппаратами и технологиями для неинвазивной ранней диагностики заболеваний, приведет к тому, что наиболее значимые болезни будут выявляться в большинстве случаев на самых ранних стадиях развития. Помимо аппаратных методов диагностики будет развита молекулярная и метаболомная ранняя диагностика. Такой подход приведет к существенному снижению смертности и инвалидности населения. Благодаря активной государственной поддержке с помощью работы СМИ и медицинского сообщества станет возможным продвижение в народные массы ценности заботы о собственном здоровье. По всей стране будет продолжено создание профилактических медицинских центров, школ и центров здоровья, других организаций профилактической медицины. Государство продолжит активно поддерживать программы по формированию здорового образа жизни, а также продолжит борьбу с табакокурением, алкоголизмом и наркоманией. Будут продвигаться программы по обеспечению условий здорового питания населения и программы по обеспечению экологической безопасности человека. В России будет активно продвигаться вакцинация населения. Уже сегодня ведется разработка новых вакцин для профилактики наиболее распространенных заболеваний. Благодаря активной просветительской работе, безопасности и эффективности новых вакцин вакцинация охватит все население страны. Однако, учитывая современную научно-технологическую отсталость России в области геномных технологий, биобанкинга и биоинформационных технологий не следует ожидать скорейшего появления новейших технологий, таких как персональный «генетический паспорт» и др.

### ***Барьеры развития – научные и технологические***

Развитию профилактической медицины в России препятствуют несколько факторов. В первую очередь материально-техническая отсталость России. Нехватка аппаратуры и технологий для исследовательской и диагностической работы ощущается во многих регионах страны. В последние несколько лет ситуация стала несколько лучше, однако, необходимо продолжать переоснащение клиник, больниц, диагностических центров и научных учреждений, для чего требуются крупные финансовые вложения.

Еще одна проблема- это низкая эффективность науки и низкий уровень инновационной активности. Поскольку темпы разработки и внедрения Российских технологий низкие, весьма актуальна проблема зависимости от импорта.



Существенное препятствие для развития профилактической медицины - это отставание Российской науки в области биоинформационных технологий и геномных технологий. Развитие биоинформационных технологий расширит возможности моделирования эпидемических процессов и позволит быстро обрабатывать данные эпидемиологических исследований. Геномные технологии позволят выявлять предрасположенность к различным заболеваниям и рационально корректировать риски развития заболеваний.

Подготовка профессиональных кадров – еще один актуальный вопрос. Для работы с новейшей аппаратурой и разработки инновационных технологий нужны хорошие специалисты. Необходимо поддерживать мобильность этих специалистов, поскольку заимствование и обмен некоторыми аспектами и опытом развития профилактической медицины в развитых странах позволит успешно развивать это направление в Российской Федерации.

Необходимо отметить недостаточный уровень знаний в области «генная мутация - болезнь» и результатов исследований в области выявления биомаркеров, характерных для конкретных заболеваний.

### **3.3. Регенеративная медицина**

#### ***Почему именно эта область важна для развития медицины и здравоохранения для России***

Регенеративная медицина приоритетно-важное направление развития медицины и здравоохранения не только для России, но и для всего мира. Задачей регенеративной медицины является восстановление структуры и функций органов и тканей, поврежденных заболеванием или травмой, что недостижимо при использовании классических способов лечения. Регенеративная медицина использует существующие в организме человека механизмы обновления тканей, регенерации и морфогенеза. Классические лекарства не могут действовать по данным механизмам, так как программы клеточной дифференцировки и пролиферации штатным образом запускаются только при одновременном получении нескольких правильных сигналов (как стратегические ракеты). Адекватное восстановление органов и тканей, измененных заболеванием или травмой изменит исход заболевания со снижения функционального резерва организма, хронизации заболевания и инвалидизации на максимально-полное выздоровление. Таким образом регенеративная медицина повысит качество жизни, продлит трудоспособный период, снизит затраты на длительное и малоэффективное лечение пациентов с хроническими заболеваниями и инвалидов.

#### ***Какие смежные области затрагивает, какие условия важны для развития***

Регенеративная медицина использует достижения практически во всех естественно научных областях. Изучение механизмов обновления клеточного состава, регенерации и морфогенеза на уровне отдельных клеток невозможно без привлечения достижений биохимии, клеточной биологии, молекулярной биологии, физики, химии и математики. Разработка технологий регенеративной медицины невозможна без формирования разносторонней регуляторики, начиная от этики, законодательной базы и заканчивая нормативно-правовыми актами определяющими порядок допуска новых лекарственных средств, изделий и продуктов в клиническую практику.

Регенеративная медицина нуждается в средах, реактивах и реагентах, а также в оборудовании и материалах, которые в данный момент, в основном, импортируются из-за рубежа. В связи с этим, необходима разработка, и постановка на производство и сертификация для медицинского применения всего выше перечисленного.

***Параметры спроса: что и кому дает развитие этой области, на какие сектора она влияет (основные бенефициары, сектора)***

Спрос определяется предложением и будет формироваться по мере выхода продуктов регенеративной медицины на рынок медицинских услуг. Спрос со стороны пациентов будет определяться повышением качества жизни и продлением активного долголетия. Спрос со стороны государства будет определяться сокращением социальных расходов на длительное малоэффективное лечение хронических больных и инвалидов, а также на выплаты пенсий и пособий по временной нетрудоспособности и инвалидности. Государство будет получать больше налоговых отчислений за счет продления трудоспособного периода, что важно в условиях увеличения доли пожилых граждан в демографической структуре современного общества. Спрос со стороны системы здравоохранения должен определяться повышением эффективности лечения и возможными выгодами с этим связанными. Спрос со стороны бизнеса будет связан с развитием новых необходимых производств.

***Роли заинтересованных сторон в развитии регенеративной медицины (государство, население, наука, бизнес)***

Без государственной поддержки развитие регенеративной медицины просто невозможно в связи с тем, что государство определяет правила допуска в медицинскую практику лекарственных средств, медицинских изделий, продуктов, технологий и материалов. Государство через подведомственные ему медицинские учреждения, через формирование стандартов оказания медицинской помощи, через формирование и распределение квот на оказание высокотехнологичной медицинской помощи, через инвестиции в инфраструктуру медицинских учреждений формирует спрос на новые

медицинские услуги и, формируя спрос, определяет приоритеты развития биомедицинских исследований и разработок.

Население нуждается в повышении качества жизни и продлении активного долголетия. Платежеспособный спрос населения ограничен средним невысоким уровнем доходов. По мере масштабирования внедрения методов регенеративной медицины, лечение будет дешеветь, а платежеспособный спрос расти. Кроме того спрос определяется адекватной информированностью.

Научные работники должны быть заинтересованы во внедрении своих результатов в практику в связи с возможностью получения авторских отчислений по патентам на изобретения. Направления научных исследований должны определяться государственными и социальными приоритетами, реализуемыми в финансовой поддержке фундаментальных исследований по приоритетным направлениям. Большая роль в определении направлений и даже результатов научных исследований принадлежит научному прогнозированию и планированию.

Бизнес в России (по крайней мере пока) ориентирован на извлечение максимальной и быстрой прибыли. В связи с этим можно предполагать, что частные инвестиции в регенеративную медицину станут возможными - привлекательными для бизнеса на этапе, когда будет принята нормативно-правовая база, регламентирующая медицинское применение методов регенеративной медицины и только на поздних этапах разработок, связанных не с исследованиями, а уже с разработками технологий и постановкой на производство. В настоящее время биомедицинский бизнес работающий в серой зоне не заинтересован в принятии нормативно-правовой базы, которая может поставить под удар его инвестиции и возможность дальнейшего получения прибыли.

***Относительные масштабы влияния на различные параметры (заболеваемость, инвалидность, смертность и т.д.)***

Регенеративная медицина сама по себе едва ли сможет повлиять на первичную заболеваемость, так как она ориентирована на пациентов у которых уже нарушена структура или функция какого либо органа или ткани. Тем не менее, регенеративная медицина позволит сокращать заболеваемость за счет снятия первичных диагнозов при излечении (восстановление кровоснабжения, иннервации, восстановление секреции инсулина, восстановление функций печени и т.д.). К участию в выполненных к настоящему моменту исследованиях привлекались тяжелые больные на поздних стадиях заболевания. В этих случаях удавалось добиваться только улучшения состояния, но не выздоровления. При применении методов регенеративной медицины на более ранних стадиях и по мере развития регенеративных технологий станет возможным

предотвращение инвалидизации (ранние стадии) и даже излечение инвалидов. Регенеративная медицина, безусловно, окажет влияние, как на продолжительность жизни, так и на активное долголетие. В настоящий момент, не имея результатов масштабных клинических исследований, не имея данных возможной динамики внедрения методов регенеративной медицины, нецелесообразно задавать и давать численные оценки описанным влияниям регенеративной медицины на заболеваемость, инвалидность и смертность.

***Прогнозные оценки развития направления для России (когда и по какому направлению можно ожидать практических результатов)***

Последовательность внедрения методов регенеративной медицины в практику определяется безопасностью применения конкретных регенеративных технологий.

Первыми в практику входят препараты, стимулирующие регенерацию, но не содержащие живых клеток. К таким препаратам можно отнести лекарственные средства на основе рекомбинантных белков или на основе генно-инженерных конструкций, которые стимулируют процессы регенерации. Наиболее полно воспроизводят регенеративные эффекты стволовых клеток продукты их культивирования, содержащие в правильном соотношении и количестве десятки и сотни факторов, стимулирующих регенерацию. Внедрение этих продуктов в практику не зависит от принятия ФЗ «Об обращении биомедицинских клеточных продуктов».

Вторыми по безопасности продуктами, являются препараты на основе минимально модифицированных собственных (аутологичных) клеток пациента. В настоящее время в мире уже проводятся успешные клинические исследования препаратов на основе аутологичных мезенхимных стромальных клеток из дифференцированных тканей.

Следующими или равными предыдущим по безопасности являются препараты на основе минимально модифицированных донорских клеток.

Уже сейчас разработаны и лабораторно исследованы методы повышения терапевтической эффективности клеточной терапии, включающие преддифференцировку клеток и внесение в них генов лекарственных белков или генов увеличивающих продолжительность жизни пересаживаемых клеток в организме реципиента. В связи с большей потенциальной опасностью модифицированных клеток они будут внедряться в практику позже, чем минимально модифицированные.

Клетки с индуцированной плюрипотентностью, равно как и эмбриональные клетки, получаемые с помощью пересадки соматического ядра в яйцеклетку в обозримом будущем, по соображениям биобезопасности, не должны применяться в медицинской практике. Тем не менее, клетки с индуцированной плюрипотентностью в ближайшее

время могут начать использоваться в индивидуальной медицине с целью *in vitro* диагностики особенностей патогенеза заболевания и индивидуального подбора фармакотерапии.

Тканевые и органые эквиваленты можно сгруппировать в той же последовательности от не содержащих клеток к содержащим клетки в порядке роста потенциальной опасности клеточного компонента.

Сроки и объемы внедрения прогнозировать сложно хотя бы по причине того, что Федеральный Закон о клеточных технологиях, принятие которого ожидается уже несколько лет до сих пор не принят. Объемы внедрения будут зависеть в том числе от того войдут ли медицинские услуги использующие регенеративные технологии в перечни финансируемых в рамках ОМС или в рамках высокотехнологичной медицинской помощи.

### ***Барьеры развития – научные и технологические***

Принципом регенеративной медицины является бионика – воспроизведение и управление процессом уже существующим в организме человека. Эффективность и безопасность методов регенеративной медицины прямо-пропорциональны объему фундаментальных исследований регуляции процессов обновления тканей, регенерации и морфогенеза. Неверное определение приоритетов поддержки исследований и разработок может привести к отставанию от мирового уровня в области регенеративной медицины.

Необходимо обеспечение преемственности разработок для регенеративной медицины. Необходима нормативно-правовая база, позволяющая разрабатывать, регистрировать и внедрять средства, технологии и продукты для регенеративной медицины. Необходима подготовка и переподготовка кадров для регенеративной медицины. Необходима просветительская работа с населением и профессиональное информирование врачей о возможностях регенеративной медицины.

## **3.4. Биоинформационные технологии**

### ***Почему именно биоинформационные технологии важны для развития медицины и здравоохранения***

Биоинформатика – это зонтичный термин, объединяющий биологические исследования с помощью компьютерного программирования. Сегодня биоинформатику с определенной долей уверенности называют наукой третьего тысячелетия, которая в перспективе может привести к технологическому взрывообразному подъему в области наук о живом, в том числе в медицине будущего (драйверы развития науки, позволяющие преодолеть основные технологические и научные проблемы превентивной и персонализированной медицины). По своей сути биоинформатика является наукой о

методах работы с огромными массивами биологических и медицинских данных, и об извлечении из них полезной информации [Поройков В.В. и Арчаков А.И., 2009]. Поскольку в настоящее время медицина сталкивается именно с такими объемами данных (“Big Data”), биоинформатика стала неотъемлемой частью биологии и медицины..

Чаще всего под биоинформатикой понимают сложные методы математического анализа геномов и функций белков. Они включают построение специальных моделей, алгоритмов, создание баз данных и сервисов, которые помогают понять взаимосвязь генетической информации, структуры белков и функций клеток и тканей. Именно биоинформационные технологии являются наиболее легким путем к исследованию, например, сложных закономерностей между мутациями в нескольких генах и возникновением определенных патологий. Именно эта задача сегодня остается практически не решенной. Используя эти биоинформатические инструменты, ученые-биологи или медики начинают лучше понимать, как устроены геном и клетка как система, почему клетки и ткани выполняют различные функции, несмотря на то, что внутри клеточного ядра всегда находится один и тот же геном, и каким образом организм реагирует на различные факторы, приводящие к заболеваниям.

Биоинформационные технологии являются основой компьютерной геномики, решающей проблемы расшифровки генетической информации, хранящейся в последовательностях нуклеотидов ДНК и РНК, а также метаболомики, исследующей организацию метаболизма клетки и его управления со стороны генома, и протеомики, изучающей белки, их функции и взаимодействие в живых организмах. Важное значение для развития основных разделов биоинформатика имеет создание компьютерных баз данных по молекулярной биологии, обеспечивающих эти наиважнейшие научные медико-биологические направления необходимыми для их развития экспериментальными данными в достаточном количестве и удобной для использования форме. К биоинформатике часто относят также информационные сервисы (IT-поддержка), обеспечивающие накопление, хранение и использование приобретаемых наукой знаний о биологических системах.

Целью биоинформатики является, таким образом, как накопление биологических знаний в форме, обеспечивающей их наиболее эффективное использование, так и построение, и анализ математических моделей биологических систем и их элементов. Актуальность развития биоинформационных технологий (*in silico*) обуславливает постоянно возрастающий объем генетической информации, накапливаемой в банках данных после того, как были разработаны быстрые методы секвенирования (расшифровки нуклеотидных последовательностей ДНК). Биоинформатические методы позволяют не

просто обрабатывать этот огромный массив данных, но и выявлять все более тонкие закономерности, которые не всегда можно заметить при обычном эксперименте, предсказывать функции генов и зашифрованных в них белков, строить модели взаимодействия генов в клетке, конструировать лекарства [База знаний по биологии человека, 2013].

Наиболее актуальными точками приложения современных биоинформационных технологий в биомедицине являются: расшифровка ДНК (последовательность нуклеотидов и выравнивание ДНК), выявление взаимосвязи выявленной генной информации с возникновением врожденных патологий и отклонений еще во внутриутробном развитии, разработка новых генных подходов к борьбе с вирусными патогенами (ВИЧ, вирус Эбола и др.), изучение аминокислотной последовательности во вновь открытых белках (в том числе, ферментах) и выравнивание белка, визуализация вычислительной модели коры головного мозга, изучение трехмерной структуры белков и их стыковки, а также моделирование лекарств исходя из определенных субстратов лекарственного воздействия (ферментов, рецепторов, каналов и т.д.) и прочее [Zhang Y., 2013]. В настоящее время ощущается острая необходимость в развитии биоинформационных технологий, прежде всего, в омиксных (OMICs) направлениях, включая усовершенствование методологических стратегий для хранения и доступа к данным, их аннотации, эффективного анализа, интерпретации и интеграции. Развитие технологий, способствующих изучению молекулярно-биологических процессов и объясняющих физиологические и патологические состояния, необходимо для решения первоочередных задач медицины и здравоохранения [Merelli I. et al., 2014].

Например, методы биоинформатики лежат в основе так называемой "обратной вакцинологии", когда на основе анализа белок-кодирующих участков последовательности в геноме патогенного микроорганизма определяются потенциальные антигены, которые служат основой для создания вакцины. Выявление наиболее консервативных участков позволяет создавать вакцины, эффективные против микроорганизмов с высокой изменчивостью [Rappuoli R., 2000]. Таким путем была создана и внедрена в практику вакцина против менингококка серогруппы В. Традиционные подходы, ранее использованные для создания вакцин против других серогрупп менингококка, не годились из-за того, что полисахариды оболочки менингококка В схожи с полисахаридами человека. В настоящее время с применением методов обратной вакцинологии проводится разработка вакцин против других микроорганизмов [Sette A. and Rappuoli R., 2010; Rappuoli R. and Aderem A., 2011].

Другой пример связан с анализом геномной вариабельности лекарственно-устойчивых возбудителей туберкулеза. Изучив с использованием методов биоинформатики изменения в геномах эндемичных для России штаммов *M. tuberculosis*, обладающих разными профилями лекарственной устойчивости, исследователи определили детерминанты устойчивости к противотуберкулезным препаратам первой и второй линии, что позволяет в дальнейшем существенно быстрее определять подверженность пациентов определенной лекарственной терапии и подбирать более эффективные препараты для лечения [Шитиков Е.А., 2014].

Большинство наиболее значимых с точки зрения общественного здравоохранения заболеваний, среди которых сердечно-сосудистая патология, онкология, сахарный диабет и другие являются комплексными болезнями, которые обусловлены множеством генетических и средовых факторов, взаимодействующих в процессе развития организма. С развитием биоинформационных инструментов научное биомедицинское сообщество в настоящее время на грани новой парадигмы оценки и лечения заболеваний человека. Вместо того чтобы избегать сложности, редуцируя ее до простых линейных моделей описывающих этиологию болезней, эта новая парадигма рассматривает биологию человека как сложную сеть многих взаимодействующих генов, белков, а возмущения в сети – наследственные или приобретенные генетические мутации и экологические модификации, являющиеся причиной патологического фенотипа. Появился даже специальный термин «Сетевая фармакология» [Hopkins, 2007]. Количественная, холистическая системная биология в применении к болезням человека предлагает уникальный подход для диагностики заболеваний, а также разработке персонифицированных терапевтических стратегий. Таким образом, системная патобиология дает надежду на пересмотр нашего подхода к болезням и области медицины в целом [Loscalzo J, Varabasi AL., 2011].

Таким образом, биоинформационные технологии позволяют не только обрабатывать огромный массив биологических данных, но и выявлять закономерности, предсказывать функции генов, белков, строить модели молекулярного взаимодействия, конструировать лекарственные препараты, тем самым способствуя решению важных задач современной медицины и здравоохранения.

***Какие смежные области затрагивает, какие условия важны для развития биоинформационных технологий***

Биоинформатика как наука появилась на стыке молекулярной биологии, генетики, математики, компьютерных технологий и призвана оказать синергетический эффект развития этих областей знания. Эволюция биоинформационных технологий способна



также привести к прорыву в области геномной диагностики и геномной терапии, современной фармакологии. Биоинформационные технологии находятся в центре первоочередных интересов здравоохранения, затрагивая различные области, которые включает геномные, протеомные, транскриптомные и другие направления исследований, использующие высокопропускные технологии и виртуальные компьютерные эксперименты. В кардиологии, онкологии, эндокринологии, педиатрии и других дисциплинах можно увидеть примеры, как развитие технологий биоинформатики позволяет достичь успеха в уточнении диагноза у пациентов, определять оптимальную тактику лечения на основе анализа массива данных, полученных путем полноэкзомного секвенирования [Servant N. et al., 2014].

Развитие высокотехнологичных методов в современной биологии, включая секвенирующие платформы следующего поколения (NGS), способствуют производству беспрецедентно огромных объемов экспериментальных данных, исчисляющиеся петабайтами, осмысливание которых невозможно без привлечения современных информационных технологий, эффективных методов анализа данных и моделирования биологических систем и процессов. Многих клиницистов, исследователей устраивает технология NGS, но трудности, касающиеся биоинформационной части интерпретации данных, полученных с помощью этой технологии, делают её менее привлекательной в качестве основной платформы секвенирования. Адаптация и оптимизация определенных процедур биоинформатики позволяет решить данный вопрос, в результате чего интерпретация данных становится беспрепятственным и рутинным процессом, ускоряет научные открытия и может с успехом использоваться для быстрой и эффективной дифференциальной диагностики в медицинской генетике, в частности для обнаружения редких вариантов, вызывающих менделевские болезни [Zemojtel T. et al., 2014]. Поскольку стоимость полногеномного секвенирования быстро снижается, данная технология имеет потенциал для использования в диагностических целях и ожидается её широкое внедрение в клинические лаборатории. Для оптимизации этого процесса критически важным становится развитие эффективных инструментов для выравнивания геномных последовательностей наряду с удобной визуализацией данных, сокращающих время анализа, особенно в клинических условиях, где скорость анализа может повлиять исход жизни пациента [Poliakov A. et al., 2014; Middha S. et al., 2014].

Открытие нового лекарственного препарата в настоящее время сталкивается с серьезными проблемами, в том числе: снижение эффективности, истечение срока действия патентов для ключевых препаратов, ожесточенной ценовой конкуренции со стороны дженериков, высокие нормативные препятствия и т.д. [Abou-Gharbia M, Childers

WE., 2014]. Между тем представить новый молекулярный объект на рынок стоит свыше 1,8 млрд долларов США [Paul et al., 2010], а доля новых лекарств неуклонно уменьшается вдвое каждые 9 лет за последние 60 лет [Scannell et al., 2012]. В связи с этим, важным является использование биоинформационных технологий для целей фармакологии, позволяя не только моделировать эффективное химическое соединение, но и снизить сроки, и соответственно расходы, связанные с разработкой новых лекарственных препаратов. Особое значение в медицине приобретает разработка методов биоинформатики и компьютерного молекулярного моделирования для предсказания структуры и свойств соединений, их взаимодействия для решения широкого спектра практических задач, включая предсказание токсичности веществ и поиск новых биологически активных соединений, конструирование физиологически-активных соединений с заданными свойствами.

На сегодняшний день существуют различные разделы биоинформатики, затрагивающие другие медицинские и биологические науки, включая клиническую биоинформатику; структурную геномику; функциональную геномику; фармакогеномику; клиническую протеомику; функциональную протеомику; структурную протеомику [Несговорова Г.П., 2012]. Имеющийся запас неиспользуемых вычислительных мощностей суперкомпьютеров в России является хорошим суппортом для появления новых открытий в этой области при должном обеспечении.

Для успешного развития биоинформационных технологий, ориентированных на клиническую практику необходимы следующие условия:

1. Финансирование на разработку и поддержку информационных систем и программных приложений, необходимых для хранения и анализа данных.
2. Выделение суперкомпьютерных мощностей для биоинформатических процедур, оперирующих с геномными последовательностями, а также транскриптомными, протеомными и метаболомными данными в ассоциации с разнообразной биомедицинской и клинической информацией.
3. Свободный доступ к специализированным молекулярно-биологическим базам, интегрирующим экспериментальные данные.
4. Принятие мер по обеспечению конфиденциальности персональных данных о пациенте, которые не должны сводить на нет потенциальные преимущества этих данных для исследований.
5. Стандартизация логической структуры данных и программного обеспечения для рутинных биоинформатических процедур.

б. Подготовка кадров соответствующей квалификации, как биоинформатиков, способных разрабатывать новые алгоритмы и программы, так и клинических специалистов, обладающих компетентностью, достаточной для понимания гено- и фенотипических факторов, влияющих на развитие заболеваний и понимающих теоретические основы используемых современных технологий.

### ***Текущие и прогнозные возможности биоинформационных технологий***

Продукция и услуги на биоинформационном рынке состоят из платформ, инструментов управления знаниями и вычислительно-аналитических услуг по работе с массивами данных. Несмотря на то, что спектр биоинформационных технологий достаточно широк, можно выделить несколько основных направлений их использования:

- первичная обработка данных;
- высокопроизводительные вычисления;
- сравнительная геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика;
- функциональная аннотация генов и белков;
- методы и алгоритмы идентификации регуляторных сигналов в клетке;
- методы и алгоритмы поиска новых фармакологических мишеней и дизайна лекарств;
- методы и алгоритмы для персонализированной медицины;
- метаболическая реконструкция и моделирование;
- математическое моделирование метаболических и генетических процессов в живой клетке, реконструкция генных/белковых сетей;
- метагеномика;
- эволюция метаболических путей и регуляторных систем;
- посттрансляционные модификации и альтернативный сплайсинг;
- анализ пространственных структур белков, РНК, белок-белковых, белок-нуклеиновых и белок-лигандных комплексов

Одна из самых перспективных и быстро развивающихся областей биоинформатики во всем мире – конструирование лекарств направленного действия. Действие таких препаратов нацелено на центры связывания конкретного белка, например, в организме возбудителя болезни, рассматриваемые в качестве мишеней фармакологического воздействия. При этом аналогичные белки человека не должны подвергаться воздействию, что исключает возникновение побочных эффектов. Создание лекарства направленного действия требует знаний о трехмерной структуре белка-мишени, поскольку точное пространственное соответствие между белком и лигандом играет

ключевую роль. Когда пространственная структура белка-мишени установлена, наступает следующий этап: поиск низкомолекулярного вещества (лиганда), которое, соединившись с белком, будет оказывать нужное фармакологическое действие. Такой поиск связан с перебором сотен тысяч вариантов, что невозможно без компьютерных технологий.

Так, например, с использованием такого рода методов на основе моделирования взаимодействия органических соединений с белком вируса гриппа нейраминидазой были сконструированы, протестированы и внедрены в медицинскую практику такие препараты, как Занамивир и Озельтамивир, активные против вирусов гриппа типа А и В [Zonta N. et al., 2010]. Аналогичным образом были созданы ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека Нельфинавир и Типранавир [Zonta N. et al., 2010]. Российскими исследователями с применением методов молекулярного моделирования были созданы новые эффективные прямые ингибиторы тромбина [Синауридзе Е.И. и др., 2011]. Применение методов биоинформатики не только позволяет конструировать оригинальные фармакологические вещества, но и находить новые применения для известных лекарственных препаратов, осуществлять так называемое репозиционирование лекарств. В частности, для ряда антигипертензивных препаратов - ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл, эналаприл, периндоприл и др.) с помощью компьютерных методов было предсказано возможное наличие ноотропного эффекта [Крыжановский С.А. и др., 2011]. Этот эффект не только нашел подтверждение в доклинических тестах на мышах [Крыжановский С.А. и др., 2011], но был также недавно продемонстрирован в клинике [Gao Y. et al., 2013].

Биоинформатика дает возможность быстро и дешево провести модельный эксперимент и зачастую предсказать результат эксперимента практически во всех областях биомедицинских исследований. Но модели компьютерной жизни все же пока далеки от реальности. Во всем мире ведутся активные исследования для максимального приближения результатов, полученных *in silico*, к результатам *in vivo*. Это означает не только привлечение к расчетам данных о структуре и функции исследуемого белка, но и учет взаимодействий между белками в реальной среде. В проект виртуальной клетки сейчас вкладываются огромные средства [Ning L., 2014].

Также современная биоинформатика помогает проводить геномные, транскриптомные, протеомные и метаболомные исследования, являющиеся основой медицины будущего. Детально исследованный проанализированный геном обеспечивает информацию о возможной экспрессии белков, в регуляции которой также принимают участие неcodируемые участки генома. Согласно современным представлениям, причины сложных мультифакторных не наследуемых заболеваний связаны, как с генотипом, так и с

фенотипическими особенностями организма. Поэтому, наряду с расшифровкой геномов, необходимы биоинформатический анализ транскриптомных, протеомных и метаболомных данных, что в совокупности дает необходимую информацию для понимания индивидуальных причин возникновения заболевания, и позволяет разрабатывать научно-обоснованные индивидуализированные рекомендации по профилактике и терапии, прогнозировать развитие патологического процесса и перспективы улучшений в состоянии пациента.

Биоинформатика сегодня является неоценимым помощником практически во всех областях биомедицинской науки при проведении экспериментов. Массовые данные, которые являются объектом технологий биоинформатики, получаются из экспериментов, поставленных в мире на индустриальный поток: это расшифровка геномов, изучение синтеза закодированных в генах белков, определение белок-белковых взаимодействий в разных организмах, клетках, при различных условиях роста. Раньше для получения такого рода данных существовала необходимость постановки специальных экспериментов.

Например, при условии, что у средней бактерии примерно 3000 генов, у человека – на порядок больше, около 20000, то требовалось провести десятки и сотни тысяч экспериментов, например, чтобы проверить, взаимодействуют ли все пары белков друг с другом. И при этом основная масса времени должна была уйти на "пустые" эксперименты, с не взаимодействующими белками. Современный массовый модельный эксперимент – это сотни экспериментов одновременно, которые выполняют несколько десятков роботов. Однако при этом возникает высокий уровень "шума" - случайных ошибок, и задача биоинформатики – извлечь из этих данных достоверные заключения.

Следующими после клетки уровнями организации биологических систем являются органы и ткани, и многоклеточный организм в целом, его структура и функционирование. Эти уровни традиционно относят к физиологии. Построение биоинформатических моделей организменного уровня слишком сложно, так же, как и представляющих большой интерес моделей еще более высокого уровня – популяционных или в случае человека – социальных. Поскольку конечной целью биоинформатики является построение адекватных моделей биологических процессов, необходимо думать о создании фундамента, основ, требуемых для проведения этой работы – баз знаний, содержащих необходимый объем научных данных о биологических процессах ("виртуальный пациент").

В ближайшее десятилетие технологии биоинформатики, помимо прочего, должны оказать помощь в неразрешимой до сегодняшнего дня принципиальной проблеме биомедицины – выяснении механизмов функционирования генных сетей, ведь именно они

определяют внешние признаки организма и наследственные заболевания (моногенные и полигенные). Полная картина взаимодействия генов и некодируемых участков генома откроет новые возможности для генодиагностики и генотерапии. Эта тематика будет одной из центральных в развитии многих медицинских направлений, объединенных воедино для формирования научных и технологических основ медицины будущего.

Развитие биоинформационных технологий весьма многообещающие, так как открывает беспрецедентные возможности для инновационного развития экономики и решения социальных проблем. Глобальный рынок биоинформатики был оценен в \$ 2,9 млрд в 2012 году и по прогнозам достигнет \$ 7,5 млрд к 2017 году [<http://www.reportlinker.com/ci02237/Genomics.html>]. Ожидается, что геномные приложения будут составлять значительную долю от общего рынка биоинформатических технологий. Рынок биоинформатических решений будут расширяться благодаря развивающимся технологиям, таким как нанопоровое секвенирование и облачные вычисления. Снижение стоимости секвенирования, необходимость развития новой парадигмы вычислений, алгоритмов, методов, программного обеспечения, направленных на решение задач медицины и здравоохранения, увеличение финансирования от государственных и частных организаций, рост технических достижений в области биоинформатических инструментов и платформ будут способствовать развитию рынка технологий биоинформатики.

***Параметры спроса: что и кому дает развитие биоинформационных технологий, на какие сектора они влияют***

Коммерческий и социальный спрос на продукцию биоинформатики предопределен на многие годы вперед. Например, крупнейшие биотехнологические и IT «гиганты» всего мира ведут настоящую «охоту» за результатами перспективных НИОКР и вкладывают огромные деньги в развитие собственных биомедицинских подразделений. Внедрение таких результатов в производство обеспечивает высокий процент рентабельности фармацевтического, медицинского, биотехнологического бизнеса. Отечественные биотехнологические и фармацевтические компании, к сожалению, чаще всего не готовы к столь долгосрочным инвестициям. Пока что они редко используют интенсивные вычисления и биоинформатику в лабораторных и клинических исследованиях, поэтому не видят прямой выгоды в поддержке подобных образовательных проектов.

Основные игроки на пока еще не очень активном поле биоинформатики в России условно делятся на три типа: университетские кафедры, биотехнологические компании с иностранным участием, научно-исследовательские институты и лаборатории.

Первую группу составляют кафедры и факультеты университетов. В России их насчитывается не более 5-и. Другим кластером заинтересованных в развитии области являются биотехнологические компании, которые сами практически не занимаются биоинформатикой, но становятся непосредственными потребителями продуктов разработчиков. Основными центрами разработок биотехнологий в России являются Москва и Новосибирск.

В сфере биотехнологий и фармацевтической индустрии, как уже отмечалось, используются, в основном, традиционные проверенные временем методы, биологические и лабораторные эксперименты. Что касается третьей группы, то сейчас в этой области задействованы несколько институтов, где организованы группы по биоинформатике. Подобные научно-исследовательские отделы появляются и в небольших коммерческих компаниях с иностранным участием. Дополнительный импульс к развитию отечественной биоинформатики был придан мегагрантами, организованными по этому направлению государством.

Однако развитие области технологий биоинформатики имеет высокий рыночный потенциал, поскольку прогнозируется увеличение числа потенциальных потребителей данных технологий. Помимо профильных научно-исследовательских институтов, ожидается значительный спрос в технологиях биоинформатики среди частных и государственных клинических учреждений, заинтересованных в использовании знаний, накопленных в процессе фундаментальных биомедицинских, генетических и омиксных исследований для их применения в клинической практике. Исследования и разработки в области биоинформатики и созданная на их основе продукция оказывают огромное влияние на качество жизни населения, укрепление национальной безопасности (особенно продовольственной, лекарственной, экологической), усиление позиций России в глобальной экономике.

Технологии биоинформатики влияют на развитие различных секторов фармацевтической и биотехнологической направленности:

- Медицинские биотехнологии;
- Разработка лекарств;
- Клиническая диагностика;
- Молекулярная медицина;
- Персонализированная медицина;
- Превентивная медицина;
- Генная терапия;

- Репродуктивная биотехнология;
- Научно-исследовательские направления;
- Ветеринарные биотехнологии;
- Биотехнологии в сельском хозяйстве.

***Роли заинтересованных сторон в развитии биоинформационных технологий:***

- ЛПУ, население – потребители биомедицинских технологий. Клинические специалисты ЛПУ предоставляют информацию, основанную на геномных, протеомных, транскриптомных и других данных в виде конкретного диагноза, выбора тактики лечения, выбора конкретных лекарственных препаратов. Кроме ЛПУ и населения потребителями биоинформационных услуг также могут выступать отдельные научно-исследовательские центры, изучающие вопросы биомедицинской направленности, использующие различные веб-приложения, программы и алгоритмы биоинформатики для решения текущих задач, но не разрабатывающие биоинформационную продукцию. Покупательская способность потенциальных потребителей – населения, ЛПУ и других организаций в значительной степени оказывает влияние на развитие рынка биоинформационных технологий.

- Научно-исследовательские центры, медицинская промышленность, фармацевтические компании – поставщики биомедицинских технологий. Поставщики биоинформатических технологий, включая научно-исследовательские центры, частные и государственные компании осуществляют разработку, производство и внедрение биоинформатической продукции в виде:

- Биоинформатических знаний;
- Средств управления;
- Общих и специализированных инструментов;
- Платформ биоинформатики;
- Платформ анализа последовательностей;
- Платформ структурного и функционального анализа;
- Биоинформационных услуг;
- Услуг по работе с последовательностями;
- Баз данных и управления ими;
- Статистического анализа данных;
- Другие.

- Академия. Координирует деятельность исследовательских центров, в частности фундаментальных и поисковых научных исследований, проводимых по направлению биоинформационных технологий для достижения лидирующих позиций и



качественного нового уровня исследований и разработок, как основы устойчивого экономического, социального и культурного развития страны, повышения качества жизни и развития человеческого потенциала.

- Высшие учебные заведения осуществляют подготовку квалифицированных кадров, как для сторон, потребляющих, так и для сторон, разрабатывающих и поставляющих биоинформатические технологии. Подготовка специалистов, занимающихся изучением организации и функционирования биологических систем разного уровня (от молекулярного до популяционного) на основе методов и средств информатики, становится первоочередной задачей ВУЗов для развития рынка биоинформатических технологий и услуг. Кроме того, обучение клинических специалистов возможностям современных технологий и интерпретации полученных данных является не менее важным шагом на пути к реализации персонализированной медицины.

- Государство. Для эффективного развития области биоинформационных технологий нужна государственная поддержка. Государственные органы обеспечивают прямое инвестирование и помощь в оптимизации финансовых потоков на научные исследования, налоговые льготы, субсидирование, создание особых экономических зон для дальнейшего стабильного развития рынка технологий; координируют региональную и международную деятельность в этой области; регулируют правовую часть использования биоинформационных технологий; стимулируют инновации, конкуренцию в данной сфере.

В 2010 году, когда Министерство образования и науки запустило первые мегагранты, биоинформатика стала одним из перспективных направлений научной деятельности. Мегагранты взяли на себя функцию привлечения ведущих зарубежных ученых в российскую науку. Подобные государственные инициативы должны способствовать поднятию «научной провинции» на уровень мирового центра. Ярким примером является Сингапур, который с недавнего времени стал одним из ведущих научных центров в области биоинформатики.

### ***Относительные масштабы влияния биоинформационных технологий на различные параметры здравоохранения***

Безусловно, развитие биоинформатических технологий приведет к получению прорывных результатов в превентивной и персонализированной медицине, что, в свою очередь, естественным образом вызовет снижение заболеваемости, смертности, инвалидизации населения и уменьшения доли врачебных ошибок.

*Снижение уровня заболеваемости, смертности и инвалидности населения.*  
Биоинформационные технологии направлены на повышение качества медицинской

помощи за счет ранней диагностики, профилактики и таргетного лечения широко распространенных заболеваний во многих областях медицины, тем самым способствуя снижению показателей заболеваемости, инвалидизации и смертности населения.

*Снижения уровня врачебной ошибки.* С использованием биоинформационных алгоритмов разрабатываются тест-системы, способные на ранних этапах в формате скрининга выявлять с высокой точностью болезни человека, включая редкие генетические заболевания, что позволяет значительно снизить врачебную ошибку и начать своевременную терапию.

*Другие эффекты.* Внедрение современных программных продуктов в практику научно-исследовательских учреждений для анализа геномных, транскриптомных и других массивов данных, полученных с помощью высокопроизводительного оборудования, оптимизирует работу ученых для достижения основной цели – сохранности здоровья человека.

#### ***Прогнозные оценки развития биоинформационных технологий для России***

В настоящее время в России ведутся и будут продолжены биоинформатические исследования в области: разработки алгоритмов (распознавание генов и регуляторных сайтов, предсказание структуры РНК), аннотации генов и геномов патогенов, анализа регуляторных сигналов, транскриптомики и анализа экспрессии генов, изучения структуры белка, исследования молекулярной динамики пептидов, белков и РНК, изучения белок-белковых, белок-нуклеиновых и белок-лигандных взаимодействий, моделирования метаболических и регуляторных сетей, конструирования на рациональной основе более эффективных и безопасных лекарств, исследования молекулярной эволюции и таксономии.

Вероятно, в краткосрочной перспективе, ввиду высокой фундаментальной важности, продолжение получат исследования развития биоинформатики и системной биологии: установление основных принципов сосуществования и взаимодействия различных организмов в сообществах и механизмов взаимодействия между членами сообществ, в том числе, путем переноса генетической информации, выявление молекулярных механизмов взаимодействия клеточных и вирусных геномов, механизмов участия РНК в функционировании живых систем, механизмов эпигенетического наследования, аннотация метаболических и сигнальных путей в клетке, разработка методов определения физиологических свойств организма по геному [Прогноз НТР РФ, 2014].

В рамках биоинформатики будут разрабатываться и применяться вычислительные алгоритмы для анализа и систематизации генетической информации с целью выяснения

структуры и функции макромолекул с последующим использованием этих знаний для создания новых лекарственных препаратов. Бурное развитие в последнее десятилетие геномики, протеомики и биоинформатики приведет к возникновению совершенно нового подхода в создании вакцин, получившему название «обратная вакцинология» [Sobolev V.N. et al., 2005]. Кроме того, в России уже сегодня ощущается довольно высокий интерес к геномным исследованиям [Долгосрочный технологический прогноз Российский IT Foresight, 2007, Стратегия инновационного развития Российской Федерации на период до 2020 года, 2011.].

Исследования российских ученых в области биоинформатики проводятся сравнительно небольшим числом коллективов из научно-исследовательских институтов и университетов Москвы, Санкт-Петербурга и Новосибирска. Это, прежде всего, Институт проблем передачи информации РАН (М.С. Гельфанд с сотр.), Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН (В.Г. Туманян с сотр.), Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича - ИБМХ (В.В. Поройков, А.В. Лисица, А.В. Веселовский с сотр.), Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН (В.Ю. Макеев с сотр.), НИВЦ МГУ им. М.В. Ломоносова (В.Б. Сулимов с сотр.), Институт цитологии и генетики СО РАН (Н.А. Колчанов с сотр.), Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (А.Э. Кель, Ю.Н. Воробьев с сотр.), Санкт-Петербургский государственный политехнический университет (М.Г. Самсонова и М.Г. Петухов с сотр.), Санкт-Петербургский институт биоинформатики (А. Лapidус, Н. Вяхи с сотр.), Санкт-Петербургский академический университет (П. Певзнер с сотр.). Также работы в области структурной биоинформатике проводятся в Институте белка РАН, Пушкино, Московская обл. (А.В. Финкельштейн, О.В. Галзитская с сотр.).

Российские ученые, работающие в области биоинформатики регулярно проводят научные конференции и симпозиумы. Так, например, в рамках XXI Российского национального конгресса "Человек и лекарство" (Москва, 7-11 апреля 2014 года) в двадцатый раз состоялся симпозиум "Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств"; с 25 по 28 июля 2013 года в Москве состоялась Шестая международная конференция по вычислительной молекулярной биологии; с 23 по 28 июня 2014 года в Новосибирске состоялась Девятая международная конференция по биоинформатике регуляции и структуры геномов и системной биологии (BGRS\SB-2014); с 19 по 24 октября 2014 года в Пушкино состоялась Пятая международная конференция "Математическая биология и биоинформатика".

В то же время, необходимо отметить, что как исследования, так и образовательные программы по биоинформатике в России носят "атомизированный" характер, в силу

отсутствия целевых научных и образовательных программ. Поддержка отдельных исследовательских проектов в области биоинформатики осуществляется Российским фондом фундаментальных исследований, ФЦП Министерства образования и науки и, с недавних пор, Российским научным фондом. Необходимо проведение определенных системных государственных реформ в области установления приоритетов развития биоинформатики в России, до интеграции российской науки в общемировую. Нехватка квалифицированных специалистов в области биоинформатики станет главным тормозящим фактором развития этого направления в ближайшее время.

С учетом достаточно большого числа работоспособных коллективов в области биоинформатики было бы целесообразно поддержать их развитие путем объединения проводимых работ в рамках единой целевой программы. При этом в области фундаментальных исследований имеет смысл сделать акцент на биоинформатических приложениях к геномике, транскриптомике, протеомике и метаболомике, которые ведут к открытию биомаркеров и, в конечном счете, к персонализированной медицине.

В прикладной области имеет смысл сконцентрироваться на открытии новых и переоценке известных фармакологических мишеней, конструировании новых более безопасных и эффективных лекарств. С учетом ведущихся работ в рамках ФЦП "Фарма-2020" эти разработки имеют шанс быть востребованными промышленностью, примером чего служит недавно заключенное соглашение между компанией "Биокад" и Санкт-Петербургским академическим университетом.

В области подготовки кадров для биоинформатики необходимо объединенными усилиями разработать единые общие образовательные программы и стандарты для бакалавриата, магистратуры, аспирантуры и докторантуры; подготовить и издать соответствующие учебные пособия.

Учитывая мультидисциплинарный характер ведущихся в данной области исследований, огромные объемы и разнообразие биомедицинских и клинических данных, а также реальное положение российской биологической и медицинской науки на мировой "шкале достижений", следует развивать всестороннее сотрудничество с признанными лидерами в области биоинформатики из США, Великобритании, Германии, Сингапи.

### ***Барьеры развития – научные и технологические***

Биоинформатика – широкое, междисциплинарное поле. Она знаменует собой переход биологии от life science к data science и, далее, к information science и knowledge science. По сути, это работа с большими данными <http://hungryshark.ru/articles/big-data>. Процесс идет, в основном, на пересечении компьютерной науки и молекулярной биологии. При том, что компьютерная наука достаточно сильно развита, биология в

России сегодня не занимает лидирующие позиции в мире, поэтому биоинформатика развивается путем выстраивания новой экосистемы. В этой связи, главной проблемой остается жесточайший дефицит высококвалифицированных научно-педагогических кадров, обладающих конвергентными знаниями в этой мультидисциплинарной области.

В России биоинформатика остается, в известном смысле, изолированной и развитой только в нескольких городах, прежде всего, в Москве, Санкт-Петербурге и Новосибирске. В отличие от мировых биоинформатических центров, развивающих и поддерживающих открытый доступ к банкам разнообразных биомедицинских данных, в России такого рода собственные инфраструктурные ресурсы слабо развиты, прежде всего, из-за недостатка стабильной финансовой поддержки со стороны государства.

Существенным ограничением привлечения высококвалифицированных кадров в биоинформатику является не достаточно конкурентоспособный уровень оплаты труда. Ведь в отличие от биологов и медиков, ведущих экспериментальные исследования, математики и программисты высокого уровня легко находят себе работу в банках, торговых домах, биржах, зарубежных IT-, фармацевтических и биотехнологических фирмах.

Для развития существующих в России и создания новых исследовательских площадок мирового уровня, привлечения авторитетных мировых ученых и укрепления учебной базы необходимо отнесение биоинформатики к критическим технологиям Российской Федерации, обеспечение приоритетного целевого долгосрочного финансирования этой важной области исследований и создание условий для повышения спроса на результаты исследований со стороны бизнеса и общества. Россия обладает достаточной вычислительной мощностью суперкомпьютеров, которая на данный момент остается недостаточно востребованной из-за недостатка собственных биомедицинских информационных ресурсов, а также программных средств для их анализа.

### **3.5. Основные выводы**

Растущее применение геномики, протеомики, хемоинформатики, транскриптомики, метаболомики, молекулярной филогенетики т.д. в биомедицинских и фармацевтических исследованиях создает огромный коммерческий рынок для развития медицины по всему миру. За последние десять лет, ведущие страны инвестируют огромные суммы и усилия для получения преимущества в этой отрасли. Очевидно, что все перечисленные технологии должны интенсивно развиваться в России, прежде всего технологии (алгоритмы и наборы реагентов) выявления различных маркеров для диагностики и профилактики социально значимых болезней. Что касается инструментальной базы, в настоящих условиях она полностью зарубежная, однако необходимо приобретать

технологии за рубежом, постепенно создавая отечественные платформы для «омиксных» технологий (например на базе предприятий Москвы, Санкт-Петербурга или Новосибирска).

Современное состояние дел в области биоинформатики в России позволяет развивать широко востребованные пакеты программ для медицинских (в том числе для телемедицины) и молекулярно-биологических приложений. Аннотирование генов и геномов, анализ взаимодействий, моделирования метаболических и регуляторных сетей и многие другие направления биоинформатики могут успешно развиваться силами отечественных ученых.

Современная ситуация не только позволяет но и обязывает самостоятельно развивать телемедицинские технологии. Особенности России (в том числе наличие значительных расстояний и труднодоступных мест) требуют разработки национальной платформы для телемедицины и создания адаптированных систем и устройств.

Необходимо самостоятельно широко развивать нейротехнологии и в целом создавать «нейроинтегрированную экономику». Нейротехнологии тесно связаны с социальным аспектом (нейрофармакология, нейроинтегрированные протезы), национальной безопасностью (интерфейсы «мозг – компьютер», когнитивные технологии) и другими важными областями национальной жизнедеятельности. Необходимо отметить, что определенные нейротехнологии могут проецироваться на отрасли, не имеющие отношения к медицине (создание нейросетей в информатике, нейросетевая логистика для трубопроводов и т.п.), что создает мультипликативный экономический эффект.

Важным направлением деятельности для отечественных ученых является развитие технологий экстремальной медицины, в том числе технологий двойного назначения.

Для полноценного развития отечественной биомедицинской науки и технологий обязательно должны развиваться сопутствующие технологии, такие как технологии комбинаторной химии, полимерные технологии, технологии микроэлектроники и микромеханотроники. Без параллельного развития комплекса технологий только лишь биомедицинские технологии обречены на стагнацию.

Отсутствие необходимой нормативно-правовой базы, регулирующей в клинической практике применение клеточных препаратов, является одним из лимитирующих факторов в развитии клеточных технологий исключительно силами отечественных ученых. Поэтому развитие геномных и клеточных технологий, в том числе разработка клеточных скаффолдов, направленных на решение ключевых вопросов для профилактической и персонализированной медицины может быть успешно при участии

зарубежных разработок, адаптированных и доработанных отечественными исследователями для отечественного медицинского рынка.

Важной областью для совместных с зарубежными исследователями работ является пренатальная диагностика и внутриутробная коррекция патологий, как методами микрохирургии, так и методами таргетной терапии.

Новые фармацевтические технологии (прежде всего в части создания новых антибиотиков), а также технологии биоинженерии, технологии для малоинвазивной и роботизированной хирургии должны быть приобретены за рубежом, после чего должна быть создана национальная платформа по развитию этих технологий. Кроме того, должны быть заимствованы «высокие» молекулярно-биологические технологии, такие как технологии исследования единичных клеток (singlecell analysis), технологии биопринтинга.

#### **4. Риски реализации перспективных вариантов долгосрочного развития биомедицины и ее практических приложений для России**

##### **4.1. Перечень и характеристики наиболее важных факторов и параметров среднесрочного и долгосрочного развития биомедицины и ее практических приложений для России**

Все факторы определяющие здоровье человека разбиваются на 4 группы<sup>21</sup>: генетические; состояние окружающей среды; медицинское обеспечение; условия и образ жизни людей. В 80-х годах прошлого века эксперты ВОЗ определили ориентировочное соотношение различных факторов обеспечения здоровья современного человека, что позднее было принципиально подтверждено и применительно к России<sup>22</sup>(в скобках данные ВОЗ):

- генетические факторы — 15-20% (20%)
- состояние окружающей среды — 20 — 25% (20%)
- медицинское обеспечение — 10-15% (7 — 8%,)
- условия и образ жизни людей — 50 — 55% (53 — 52%).

Биомедицинские технологии снижают негативное влияние по крайней мере на первые три из этих факторов и опосредственное влияние на последний(образ жизни). При этом перспектива развития биомедицинских технологий определяется следующими тенденциями, обусловленными их коммерческим применением:

---

<sup>21</sup> <http://www.grandars.ru/college/medicina/factory-zdorovya.html#a1>

<sup>22</sup> Федеральная концепция: « Охрана здоровья населения», « К здоровой России»

- глобализация и усиление роли «новых рынков» (emerged markets);
- изменение направленности исследований;
- смещение фокуса прикладных исследований в сторону лекарств на основе биологических субстанций;
- удорожание исследований в области новых медицинских технологий, с одновременным повышением требований к ним;
- развитие «домашней» модели здравоохранения;
- усложнение технологий, но упрощение их использования;
- усиление государственного внимания к данной сфере.

Все это свидетельствует о том, что современный облик глобального сектора здравоохранения в ближайшей перспективе будет сильно меняться в сторону изменения существующей технологической базы. В медицине будущего важную роль отводят не лечению заболеваний, а их профилактике и раннему прогнозированию. Большое развитие получает внедрение новых методов диагностики. Прогнозирование заболевания дает возможность экономить на лечении больного. Благодаря интернету можно проводить консультации дистанционно, что экономит время не только пациента, но и врача. Новые достижения в биомедицинских исследованиях и технологиях, особенно в области персонализированной предсказательной и профилактической медицины будут существенно способствовать этому процессу.

В России переход на новую модель наиболее востребован. Продолжительность жизни в России остается низкой — на 6,5 лет меньше, чем в «новых» странах ЕС и на 12,5 лет меньше, чем в «старых» странах ЕС<sup>23</sup>. По показателю смертности в этой группе людей трудоспособного возраста, главным образом, мужчин, Российская Федерация опережает другие экономически развитые страны более чем в 2–4 раза. В структуре смертности населения наибольшую долю составляют болезни системы кровообращения, на которые приходится более 56 % всех случаев смерти, новообразования (15% и более) и внешние причины смерти — около 10 %. Показатели материнской и младенческой смертности превышают аналогичные показатели в развитых странах в 1,5–2,0 раза.

Ключевыми факторами долгосрочного развития биомедицинских исследований и технологий в России являются:

- факторы, вызванные ростом потребностей и спроса:

---

<sup>23</sup> Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации



- Рост требований населения к качеству жизни(из-за доступности сравнения с другими странами) и, в частности, к качеству и социальной эффективности медицинских услуг;
- Усиление требований со стороны государства к эффективности медицины;
- Рост онкологической заболеваемости и повышение уровня смертности при онкологических заболеваниях;
- Рост сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, инсульт);
- Рост заболеваний, связанных с нарушением метаболических процессов (диабет, ожирение и др.);
- Рост заболеваний, связанных с увеличением продолжительности жизни (болезни старения);
- Распространение болезней больших городов (стресс-обусловленные патологии);
- Рост патологий опорно-двигательного аппарата в следствие распространения нового образа жизни;
- факторы, продуцируемые научными открытиями и технологическими достижениями:
  - Эмбриональные стволовые клетки;
  - Установление структуры ДНК
  - Расшифровка генома человека;
  - Развитие исследований в области регуляции экспрессии генома
  - Появление возможностей прижизненной визуализаций структурно и функционально-измененных клеток;
  - Развитие принципов таргетной терапии;
  - Распространение «умных» лекарств;
  - Расширение применения биоэлектронных интерфейсов;
  - Появление тканевых эквивалентов и искусственных живых органов.
- административно -регулятивные факторы:
  - Федеральный закон о генно-терапевтических медицинских средствах;
  - Федеральный закон об обращении медицинских изделий;
  - Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации до 2020 года и Государственная программа развития здравоохранения на период до 2025года;
  - «Программа фундаментальных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы»;

- Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года;
- ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы»;
- Формирование научных и технологических платформ в области биомедицины;
- Формирование инновационных кластеров в области биомедицины.

• факторы, обусловленные ростом экономических возможностей и тенденциями рынков:

Кроме социальной функции, развитие биомедицины и ее практических приложений несет собой быстрое развитие ряда высокотехнологичных секторов экономики (фармацевтической и медицинской промышленности, медицинских и научных услуг), которые позволяют динамично развиваться тем государствам, которые достигли успехов в разработке и реализации биомедицинских технологий. Так:

- Рост государственных расходов на здравоохранение (в развитых странах на 3% ВВП, в странах с формирующимся рынком на 1% ВВП к 2030г)<sup>24</sup>
- Рост доходов населения;
- Высокий рост привлекательности рынков биомедицинских приложений, в частности:
  - по данным Pricewaterhouse Coopers, объем рынка лекарственных средств для персонализированной медицины в США с 2010-го по 2015 год должен практически удвоиться и достигнуть 425 млрд. долларов;
  - согласно данным исследования консалтинговой компании Саентия – от Саенс Сциенция Эдвайзерс (Scientia Advisors), объем рынка регенеративной медицины в ближайшие 15 лет может возрасти с 1,6 млрд. до 15-20 млрд. долл. США в год<sup>25</sup>.
  - объем рынка клеточной терапии и связанных с ней технологий в 2010 году составил 56,2 млрд. долларов США, к 2015 году прогнозируется рост до 96,3 млрд. долларов США. Объем рынка тканевой инженерии имеет стабильный прирост 15%, ежегодно, и по оценкам экспертов эта тенденция сохранится в ближайшие 10 лет. [Комплексная программа развития биотехнологий РФ на период до 2020г.] ;
  - мировой рынок искусственных и бионических органов вырастет к 2020 году до 38,75 млрд долларов при среднегодовом темпе роста 9,3%<sup>26</sup>. Создание искусственных

<sup>24</sup> <https://www.imf.org/external/russian/pubs/ft/fandd/2011/03/pdf/clements.pdf>

<sup>25</sup> [http://medpharmconnect.com/News/world\\_market\\_news/1088.htm](http://medpharmconnect.com/News/world_market_news/1088.htm)

бионических органов позволит спасти жизни сотням пациентов, а протезы, способные реагировать на импульс центральной нервной системы, дадут возможность людям с тяжелыми травмами вернуться к нормальной жизни;

– по прогнозу Global Data объем мирового рынка мобильного здравоохранения (mHealth) вырастет с 1,2 млрд. долларов(2011г.) до 11,8 млрд. долларов (2018);

– по информации агентства Ovum, рынок инструментов для аналитической обработки данных о пациентах вырастет с 5 млрд долларов в 2013 году до 11 млрд в 2018 году со средним темпом роста на уровне 30%. Один из таких инструментов — Big data, использование которого в некоторых случаях дает возможность сократить время исследования с года до нескольких недель и помогает врачам определить риски возникновения заболевания;

– рынок телемедицинских услуг к 2017 году достигнет 2,8 млрд долларов, а объем европейского рынка видеотехнологий телемедицины к 2020 году составит 414,4 млн долларов (151,2 млн. долларов в 2013 году);

– емкость мирового рынка лабораторных информационных систем в 2013 году достигла 1,38 млрд. долларов, а в 2019 году она вырастет до 2,16 млрд. долларов (среднегодовой прирост на уровне 7,7%).

Приведенные данные демонстрируют, что развитие приоритетных направлений биомедицины и ее практических предложений обещает достаточно значимый рост экономики стран вложившихся в это направление.

К основным параметрам долгосрочного развития направления «Биомедицина» можно отнести следующие:

- создание персонализированной медицины [Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации до 2020 года]
- снижение смертности от всех причин (на 1000 населения) до 11,4 в 2020 году[Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации]
- снижение смертности от болезней системы кровообращения (на 100 тыс. населения) до 622,4 в 2020 году[Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации]
- снижение смертности от новообразований (в том числе от злокачественных) (на 100 тыс. населения) до 190 в 2020 году[Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации]

- снижение младенческой смертности (случаев на 1000 родившихся живыми) снизится с 7,8 в 2016 году до 6,4 в 2020 году [Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации],
- количество зарегистрированных инновационных препаратов, защищенных международными патентами – 3ед [Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации],
- количество разработанных новых диагностических тест-систем – 5 ед. [Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации];
- количество зарегистрированных клеточных продуктов – 3 ед. [Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации];;
- увеличение году доли публикаций российских исследователей в общем количестве публикаций в мировых научных журналах, индексируемых в базах данных Scopus и WebofScience, в два раза.

#### **4.2. Возможные альтернативы развития биомедицины и ее приложений в России**

Здоровье граждан, как социально-экономическая категория, является неотъемлемым фактором трудового потенциала общества. Ценность здоровья, как важнейшего ресурса, необходимого для производства материальных и культурных благ, определяется тенденцией уменьшения численности населения. В этой связи развитие данной отрасли предполагает принятие эффективных управленческих решений, расширение высокотехнологичных медицинских услуг, системное внедрение инноваций, формирование единой информационной базы, а также тесное взаимодействие научного, производственного и управленческого секторов.

«В российском здравоохранении проводятся широкомасштабные изменения: медицинские организации модернизируются, получая современное оборудование, внедряются новые финансовые модели, модели кадрового обеспечения, входит в практику стандартизация деятельности врача, формируются инновационные сценарии развития биомедицинской науки» [из доклада Министра здравоохранения РФ В.Скворцовой в ходе «Правительственного часа» в Совете Федерации 16 октября 2013 года].

Глобально в настоящее время имеют место две основные тенденции. С одной стороны, происходит консолидация основных игроков рынка, которые стремятся интегрировать в свою структуру или наладить постоянное партнерство с компаниями, центрами компетенций, работающими в сфере биомедицинских, информационных технологий, создать себе выход на рынки развивающихся стран путем покупки местных производителей. С другой стороны, те же крупные игроки стремятся оставить за собой

преимущественно только функции маркетинга и дистрибуции, отдавая остальные функции – R&D, развитие новых технологий и продуктов, сборочное производство и т.д. – многочисленным международным партнерам. Тенденция к размещению сборочных производств или центров R&D в других странах принимает глобальный характер.

Например, начиная с 2000 года, Индия превратилась в крупнейший центр разработок, где базы R&D имеют основные лидеры отрасли. Таким образом, можно говорить о размывании национальных границ бизнеса и переходе сектора в область международного партнерства. Это связано с развитием процесса глобального разделения труда. Выбор партнеров, как правило, осуществляется по следующим основным критериям: цена, простота и надежность взаимодействия (в том числе во многом связанные с открытостью и прозрачностью данных, регулированием и таможенными процедурами). Существуют также специфические критерии: например, в области клинических/доклинических исследований приобретают большое значение быстрота набора пациентов (Россия занимает одно из лидирующих мест) и регулярно обусловленная простота взаимодействия (в этой области Россия сильно уступает другим странам, где партнерское взаимодействие в этой сфере происходит проще и быстрее).

В настоящее время превалирует общемировая тенденция к максимальной открытости во взаимодействии (прежде всего, в сфере обмена информацией и регулирования) и «точечному протекционизму», когда на фоне общей стимуляции внешнеэкономической деятельности протекционизм имеет своей целью защитить отдельные позиции в конкретном секторе, а не весь сектор целиком. При этом уже сейчас наблюдается выраженная тенденция к объединению усилий отдельных корпораций, отраслей, университетов, государств для достижения значительного синергетического эффекта в области финансирования и управления проектами. Компании начали все в большей степени отдавать приоритет партнерствам в отличие от слияний и поглощений, поскольку партнерства показали большую экономическую и социальную эффективность (более 90% слияний и поглощений привели к резкому снижению эффективности бизнесов, в то время как партнерства позволяют добиться мощного синергетического эффекта за счет развитых локальных компетенций). В связи с этим можно говорить о следующих возможных моделях развития в области биомедицины и ее практических приложений.

*Альтернатива 1.* Модель «Владение технологией» предполагает сосредоточиться на владении различного рода технологиями высокого уровня для производства современных лекарственных препаратов, медицинской техники и изделий медицинского назначения, как в России, так и за рубежом. Акцент развития при этом нацелен на приобретении и/ локализации на своей территории высокотехнологичных компаний,

получение (неограниченных) лицензий и прав, связанных с производством высокотехнологичной продукции. Таким образом, капитализация отрасли может существенно вырасти за счет приобретения высокотехнологичных активов и эффективного управления ими. Владение технологиями в сочетании с оптимизацией расходов позволит при меньших первоначальных инвестициях (по сравнению с путем развития инноваций) получить более быстрый и гарантированный доход, а также возможности для технологического развития, столь необходимого на стадии модернизации. Однако данная модель не предполагает существенного развития науки и научно-технической инфраструктуры и не позволит значительно увеличить доли небольших российских игроков на внутреннем и внешнем рынках в дальнейшей перспективе. Этот выбор окажет влияние на объем и направленность НИОКР в биомедицине.

*Альтернатива 2.* Модель «Системного лидерства» должна в кратчайшие сроки обеспечить развитие центров компетенций и компаний мирового уровня на территории России, создать условия для привлечения существенного объема инвестиций в модернизацию производственно-технологической и научно-технической базы, организацию новых исследований и производств с учетом определения системных приоритетов. Реализация данной модели в ее полном виде не реалистична в перспективе до 2030 года. Проекция данной модели на стратегические задачи в период 2015–2025 гг. видится как формирование сильных позиций отечественных компаний по узкоспециализированным направлениям, в которых уже сейчас создан потенциал научного и технологического лидерства на мировом уровне.

*Альтернатива 3.* Модель «Закрытого рынка» с учетом системных проблем отрасли наиболее соответствует бизнес-интересам российских компаний, и российских научных организаций, но с учетом низких стартовых позиций научной и производственной инфраструктуры неприемлема с точки зрения интересов государства в области модернизации системы здравоохранения. При жестком протекционизме в виде барьеров для импорта Россия также не сможет наладить производство полного спектра необходимой продукции для обеспечения высокого уровня медицинского обслуживания. При отсутствии конкуренции у российских производителей не будет стимула для повышения качества и безопасности производимой продукции, что скажется на уровне медицинских услуг, предоставляемых населению

Проекция данной модели на стратегическое развитие в период 2015–2020 гг. видится в защите интересов российских компаний в сегментах медицинской промышленности, производящих стандартизированные медицинскую технику и изделия

медицинского назначения, не относящиеся к передовым разработкам. В области высокотехнологической медицинской техники и изделий медицинского назначения необходимо сохранить в среднесрочной перспективе возможности импорта технологий и осуществить взаимоувязку с требованиями о поэтапной локализации операций на территории Российской Федерации, стимулировать использование в технике, импортируемой в Россию, компонентов отечественного производства.

Таким образом, наиболее оптимальной моделью реализации стратегии развития российского здравоохранения является комбинированная модель, предполагающая последовательное приближение к окончательному выходу на устойчивое стабильное развитие отрасли через 7-10 лет.

Наиболее перспективным в качестве основных системных направлений выбрать следующие:

- обеспечение( путем локализации на российской территории или покупки высокотехнологичных компаний) различного рода технологиями высокого уровня для производства современных лекарственных препаратов, медицинской техники и изделий медицинского назначения по критическим для России направлениям;
- наращивание позиций отечественных производителей в сегментах производства комплектующих, обеспечение сырьевой и компонентной базы локализованных высокотехнологичных производств;
- усиление присутствия отечественных производителей в розничном сегменте, вытеснение некачественной и дешевой продукции зарубежного производства, при необходимости обеспечение государственной антидемпинговой поддержки;
- реализация «системного лидерства» в отдельных нишевых направлениях в наиболее научно и технологически развитых сегментах, а также в тех, где существует экспортный потенциал, который не развит из-за недостатка инвестиций или слабых возможностей игроков по продвижению своей продукции, как на внутренних, так и на внешних рынках;

Основным результатом должно стать постепенное встраивание российского производителя в цепочку создания добавленной стоимости мирового глобального производства и инновационных разработок высокотехнологичной медицинской техники и изделий медицинского назначения. При этом должна быть обеспечена локализация на территории России функций разработки, производства, сервиса и изготовления комплектующих для высокотехнологичной медицинской продукции, повышение уровня отечественной медицинской промышленности до стандартов развитых стран и успешное функционирование в высококонкурентной среде вместе с крупнейшими зарубежными

игроками, как на внутреннем, так и на внешнем рынках. Мощный импульс к развитию будет иметь отечественная прикладная наука, существенного обновления требует база для проведения исследований и разработок. Это произойдет через обеспечение заказами со стороны крупнейших игроков, как отечественных, так и зарубежных.

Реализация положений предложенного целевого профиля сектора, выраженная в политике государства, должна исходить из справедливой оценки наличествующих материально-технических и финансовых ресурсов, научного, производственного, технологического, кадрового потенциала российских компаний в отдельных сегментах здравоохранения, медицинской и фармацевтической промышленности.

### **4.3. Внешние риски**

Как уже упоминалось выше биомедицина междисциплинарна по своей сути и успехи в ней зависят от успехов в смежных областях наук и технологий. Это прежде всего ИКТ, математика, химия, физика, нанотехнологии, новые материалы. Если в этих сегментах не будет существенных продвижений, то трудно ожидать существенных и быстрых продвижений в биомедицине и ее практических приложениях. Однако даже если они будут, то важнейшими барьерами для ее развития будут являться: межведомственная разобщенность, наблюдаемая даже на уровне организации междисциплинарных исследований; отсутствие кадров высокой квалификации, требуемых для таких исследований.

Возможным путем парирования этих рисков может являться инициатива Президента РФ по развитию биомедицины и ее приложений.

Другими важными внешними рисками для развития биомедицины в России будут являться внешнеполитические и экономические риски.

Внешнеполитические и экономические риски, прежде всего, связаны с нестабильностью, низкими темпами роста мировой экономики и продолжающимися санкциями против России. К тому же начатый ранее процесс модернизации экономики не был завершен.

В этих условиях возможно:

- существенное замедление темпов роста российской экономики, и при фиксации взятых государством на себя социальных обязательств резкое, необходимости поддержки обороноспособности, сужение возможности государственных инвестиций в развитие биомедицины и ее практических приложений;
- существующий недостаточно развитый российский бизнес в медицине и фармацевтике не будет в состоянии оказать значимую поддержку направлению;



- возможно свертование совместных программ со странами США, ЕС, Канада в области высоких технологий;
- затруднение импорта высокотехнологичного оборудования и расходных материалов для биомедицины.

## **5. Предложения по реализации государственной политики в области поддержки перспективных биомедицинских технологий**

### **5.1. Обзор зарубежного опыта, представляющего интерес для России**

В настоящее время мировым трендом в развитии науки, в том числе и теоретической медицины, является расширение ее рекреации, опережающее развитие ультрасовременных областей знаний, приоритет правительства в финансировании фундаментальных исследований. Значимость научно-технологического прогресса для развития экономики высоко оценивается во многих странах-лидерах в области R&D. Так, например, несмотря на серьёзный кризис, в 2009 и 2010 гг. крупнейшие университетские и исследовательские центры продолжали получать щедрое финансирование, как от государственных, так и частных целевых и промышленных фондов. В последние годы даже отмечается тенденция на увеличение финансирования исследовательских проектов за счёт сокращения бюджета по многим другим статьям расходов. В отличие от государственных исследований, НИОКР, инициированные и финансируемые бизнесом, сильно сократились во время кризиса, и многие исследователи потеряли свою работу [Цели развития тысячелетия: доклад за 2013 год, 2013].

В числе глобальных приоритетов сегодня остаются: инновационная энергетика, энергосбережение, медицина и информационные технологии. По-прежнему в области научных исследований ведущее место в мире занимает университетская система США. Причин этому несколько. Во-первых, США – абсолютный мировой лидер по расходам на образование (7,5% ВВП в 2010 г). По последним оценкам американские исследования составляют 34 % общего вклада стран в мировую науку. Во-вторых, в США практически решена проблема с дефицитом научных кадров. Решение было найдено в естественной миграции специалистов из Европы, Азии, Австралии. Действительно хорошие специалисты традиционно без усилия получают разрешение на жительство и работу. Давно отработан процесс ассимиляции мигрантов. Сейчас планируется активизировать подготовку собственных кадров [Супян В., 2011; Фонд поддержки молодых ученых, 2011].

Ближайшими конкурентами является ЕС — 23% мировых расходов на НИОКР. В расходах на науку активизируются малые страны Европы, которые пока не могут сравниться в Америкой по масштабам вложений, но имеют большую долю на НИОКР в своём ВВП. Яркие успехи у Японии, Южной Кореи и КНР. Последние в совокупности пока обеспечивают 12,3% от общих вложений государств в НИОКР. В США, как и в большинстве развитых зарубежных государств, реализована централизованно-распределенная система формирования научно-технических программ. Американские научно-технические программы в области медицины и других научных направлений, формируются в рамках так называемой системы планирования, программирования, разработки и исполнения бюджета.

В структуре каждой государственной научно-технической программы США выделяют три категории работ: фундаментальные (базовые) исследования, прикладные исследования и разработки (технические и технологические).

Финансирование медицинской науки в программной структуре расходов бюджета отнесено к функции 550 «Здравоохранение». Эта функция содержит большинство программ, включающих услуги здравоохранения. К остальным программам, входящим в нее, относятся: национальные исследования в области биомедицины, защита здоровья населения и безопасность на рабочем месте, обеспечение медицинского обслуживания для бездомных и инвалидов, обучение работников системы здравоохранения. В рамках данной функции преимущественно происходит финансирование сети Национальных Институтов Здоровья, Центров по контролю и профилактике заболеваний, а также Управлений по контролю за продуктами и лекарствами [Программная структура бюджета, 2014].

Научно-технические программы США могут финансироваться не только с за счет госбюджета, но и коммерческими и со смешанными источниками финансирования. По объёму бюджета коммерческие программы примерно в 2,3 раза превышают государственные.

В США нет единых государственных программ в смысле существования ограниченного круга заказчиков и распределителей финансов. Исключена ситуация, когда только одна организация принимает решения по реализации какой-либо крупной программы – обязательно должна быть конкуренция одного ведомства с другим, в рамках одной программы. Каждый заказчик из множества финансирует работы в рамках своего бюджета. Тематики исследований и ОКР пересекаются лишь в части достижения общих задач. Конкуренция ведется по важности полученных результатов и эффективности

использования полученных финансов, т.е. в сфере эффективности управления средствами. Единого же источника финансирования работ по определенной тематике нет.

Медицинская наука в США развивается на самых разных площадках:

1. Медицинские школы при университетах (Stanford University School of Medicine, Washington University School of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Harvard Medical School, Johns Hopkins University School of Medicine, Boston University School of Medicine и др.);

2. Крупные государственные институты (центры) и лаборатории при министерствах (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institute of Nursing Research, National Institute of Child Health and Human Development, Rocky Mountain Laboratories, Walter Reed Army Institute of Research и др.);

3. Крупные и средние компании (Pfizer, Johnson and Johnson, Google и др.).

В США у учёного, работающего в сфере биомедицинских исследований, есть возможность получить финансирование не только из государственных источников, но и из независимых. Например, возможности для медиков и биологов: федеральные гранты, гранты от Национального института здравоохранения или от частных фондов (гранты фонда Говарда Хьюза, гранты фонда Билла Гейтса и др.). Плюрализм в науке (система разнообразия) способствует развитию внутренней свободы учёного, разрушению авторитарных схем в области поддержки науки, в освещении научных результатов, в самой науке.

Крупнейшей государственной научной агломерацией США в области медицинских исследований является Национальные институты здоровья (NIH). NIH – основной центр правительства США, ответственный за исследования проблем здравоохранения и биомедицины. Институт состоит из 27 институтов и научно-исследовательских центров, и финансируется правительством США (National Cancer Institute, National Eye Institute, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Human Genome Research Institute, National Institute on Aging, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, National Institute of Child Health and Human Development, National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institute on Drug Abuse, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institute of General Medical Sciences, National Institute of Mental Health, National Institute on Minority Health and Health Disparities, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of

Nursing Research, National Library of Medicine, Center for Information Technology, Center for Scientific Review, Fogarty International Center, National Center for Advancing Translational Sciences, National Center for Complementary and Alternative Medicine, NIH Clinical Center) [Веб-сайт National Institutes of Health, 2014].

НИН с 1950 года успешно управляется менеджерами Объединенной администрации институтов.

- **Формы поддержки исследований в НИН:**

1. Гранты на обучение, стипендии;
2. Гранты на исследования от \$500 тыс. в год на 3-5 лет, \$50 тыс. в год на 2 года, малые исследовательские проекты – до \$300 тыс. на 3 года;
3. Трансфер бизнес технологий STTR для стимуляции научно-технических инноваций через кооперацию исследований и разработок R&D малого бизнеса и исследовательских институтов, коммерциализация;
4. Инновационные исследования для малого бизнеса, краткосрочные высокоприоритетные программы;
5. Поддержка независимости молодых учёных;
6. Программные гранты по проектам/центрам;
7. Программы «транс-НИН».

Ежегодный бюджет НИН составляет около \$30 млрд., из которых большая часть идет на финансирование исследовательских работ медицинского направления, а также в молекулярной биологии, микробиологии, вирусологии, физиологии и т.д. Порядка 83% бюджета направлено на поддержку исследований в других институтах и университетах и только 10% на поддержку работ собственно сотрудников НИН. Возможно получение грантов зарубежными институтами и заявителями, процедура получения существенно не отличается от процедуры получения гранта для резидента США. Гранты выдаются на исследования в области медицины и в области клеточной и молекулярной биологии, преимущественно по медицинским тематикам. Конкурсы объявляются в рамках различных институтов НИН в соответствии с уровнем финансирования института. В качестве примера можно привести объявленную 4 ноября программу Национального института старения общей суммой \$29.5 млн. на 2 года для исследования влияния специфической физической активности на общие возрастные нарушения здоровья [Веб-сайт National Institutes of Health, 2014].

Попытка описания масштабности роли НИН при формировании исследовательской политики в области биомедицинских исследований, затруднена, как ни парадоксально это звучит, именно этой масштабностью. Практически любая работа, сделанная в лаборатории

США, осуществляется при привлечении средств гранта НИИ. Исследования, получившие ход благодаря этим грантам, оказывают зачастую решающее значение на формирование подходов к той или иной проблеме. Очевидно, что НИИ является крупнейшим грантодателем в области медицины в США и в мире. Учитывая научный потенциал, сконцентрированный в институтах-подразделениях этой организации, экспертиза заявок также находится на высочайшем уровне.

Каждая отдельная исследовательская программа может проходить процедуру оценки несколько раз по мере смены этапов ее выполнения. Многократное применение оценки и множественность ее форм позволяют определить целесообразность выбора объекта изучения и исполнителя, сверить качество полученных промежуточных результатов с предполагаемыми, оценить научную и практическую значимость конечных результатов для данной фирмы или страны в будущем. От этих оценок во многом зависит продолжение, изменение или прекращение программ, а также формулирование новых. Выводы групп оценки сильно влияют на такие аспекты программ, как объем финансирования, научное содержание, сбалансированность различного рода мероприятий, планы оценки и распространения результатов, другие управленческие аспекты [Веб-сайт National Institutes of Health, 2014].

Конечная цель оценочной деятельности состоит в том, чтобы улучшить качество теоретических исследований и повысить общий уровень знаний. Вместе с тем цели отдельных конкретных оценок существенно различаются в зависимости от того, на каком этапе они применяются. Поэтому различаются и критерии, лежащие в основе оценок: научно-технический уровень, творческая активность, выполнение научного плана, качество исполнения работы, практическая ценность исследований, публикационный критерий, индекс цитирования и др.

Система экспертной оценки включает внутреннюю и внешнюю экспертизы. Для проведения внутренней экспертизы научных программ известные ученые оформляются на должность на условиях полной занятости или привлекаются ученые – сотрудники федеральных ведомств. Основными критериями выбора экспертов являются уровень его научной компетенции и конкретные достижения в данной области исследований. Управляющие программами (так обычно называют этих ученых) решают, каким из исследовательских проектов (программ) стоит выделять средства.

Трендом последнего десятилетия является пристальное внимание к вопросам развития персонализированной медицины [Wu X., 2013]. За несколько лет Национальный институт здоровья США выделили на развитие персонализированной медицины \$400 млн., в основе этой программы геномные исследования.

Около 300 млн. в ближайшее время будут направлены в три института на продолжение работ по проекту “1000 геномов” (1000 Genomes Project), который призван описать и каталогизировать всевозможные вариации в геноме человека, и “Атласу ракового генома” (Cancer Genome Atlas). Последний описывает характерные для раковых заболеваний генетические изменения. Три института, которые получают большую часть выделяемых средств, - это частный Институт Броуда (Broad Institute) при MIT, Геномный институт при Вашингтонском университете (The Genome Institute at Washington University) и Центр секвенирования генома человека при Бэйлоровском медицинском колледже (Human Genome Sequencing Center at the Baylor College of Medicine) в Техасе. Дополнительные 100 миллионов долларов будут выделены на несколько новых проектов, способствующих тому, чтобы новая геномная информация становилась достоянием клиники. В частности, 20 миллионов долларов выделены на создание программного обеспечения для переработки больших массивов геномных данных в информацию, приемлемую с медицинской точки зрения. В настоящее время такая информация врачам за пределами крупных центров, где проводится секвенирование геномов, практически недоступна. Это в известной степени затрудняет развитие самой персонализированной медицины.

Еще одна статья расходов выделяемых средств – изучение редких наследственных заболеваний, которые обусловлены единственной мутацией. Эти исследования прольют свет на генетическую основу физиологии человека. И наконец, еще один проект стоимостью в 40 миллионов долларов в рамках программы персонализированной медицины предполагает междисциплинарные исследования, которые дадут ответ на вопрос, каким образом и когда самые свежие геномные данные начнут оперативно передаваться в клиническую практику [Веб-сайт National Institutes of Health, 2014].

Новая инициатива расширяет приоритетную для мировой науки программу секвенирования генома до прикладных медицинских целей, что позволит “начать работу в авангарде геномики и открыть эру геномной медицины”. Стоимость секвенирования ДНК за последние 10 лет, снизилась примерно в 500 тысяч раз, а потому “применять сиквенс в клинике уже вполне реально” [Веб-сайт National Institutes of Health, 2014].

Наиболее заметные достижения коллективов НИИ могут обеспечить недавно открытые научно-исследовательские и инвестиционные программы институтов. Совместно с компанией GlaxoSmithKline Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID) разработали лекарство против геморрагической лихорадки Эбола, которая рискует достигнуть масштабов глобальной пандемии. Препарат успешно показал себя в ходе доклинических испытаний и вскоре будет опробована на 20

добровольцах с целью определить, как их иммунная система реагирует на вирус. Американские ученые из NIH получили 13 новых линий стволовых клеток для исследования. Еще 96 линий находятся на рассмотрении. Это может стать драйвером развития клеточной терапии и регенеративной медицины. Отделом по исследованию редких заболеваний и Клиническим центром Национальных институтов здравоохранения США расширена глобальная программа по изучению орфанных заболеваний. Программа сфокусирована на редких генетических заболеваниях, их диагностике, лечении и реабилитации. Прогресс в области биоинформатики способна динамизировать широкомасштабная программа по поддержке проектов в области работы с Big Data в биомедицине [Marshall E., 2013]. Согласно последним прогнозам, сумма инвестиций в такие проекты может достичь до 2020 года до \$656 млн. Такие исследования стали особо актуальными с появлением преобразующих технологий для медико-биологических исследований, таких как секвенирование ДНК и визуализации биомедицинских данных [Веб-сайт National Institutes of Health, 2014].

По абсолютным показателям втянутых в НИОКР ресурсов ведущие государства мира (США, Германия, Франция, Великобритания, Япония) являются и главными производителями научных знаний в области биомедицины, "мотором" научно-технического прогресса. Для этих стран характерны: высокие абсолютные и относительные расходы на НИОКР (около 80% мировых), большое количество занятого персонала, высокая доля частного капитала и соответственно низкая доля государства в финансировании и проведении исследований, лидерство в научно-технических достижениях и открытиях. Несмотря на сходные черты НИОКР, в данной группе можно выделить три подгруппы.

Подгруппа А. Страны с высокими ресурсными затратами и высокой эффективностью науки имеют и самые высокие коэффициенты, оценивающие уровень развития медицины будущего: Швеция, Швейцария, Япония, США. Их научные системы – самые передовые в мире, о чем свидетельствует широта изучаемых проблем, техническая оснащенность, а также статус науки в общественном сознании. Высокую эффективность науки обеспечивает целенаправленное финансирование частным капиталом и государством фундаментальных исследований, прикладных и опытно-конструкторских разработок.

Подгруппа В. Страны с высокими ресурсными затратами, но более низкой эффективностью исследований характеризуются многократным превышением "расходов" над "доходами". К ним относятся Германия, Франция, Израиль. Наука этих государств более "фундаментальна", чем многих других высокоразвитых стран. Затраты на

теоретические исследования в Германии и Франции превышают 20% всех расходов на НИОКР. Многочисленные медицинские научные центры и лаборатории проводят дорогостоящие эксперименты, результаты которых, возможно, смогут оценить только в крайне отдаленной перспективе. В результате – более низкая отдача научных исследований в целом, отставание в развитии технологий и др.

Подгруппа С. Страны с высокой эффективностью исследований, но с относительно невысокими ресурсными показателями. К этому типу относятся преимущественно небольшие развитые страны Европы (Нидерланды, Дания, Финляндия, Бельгия, Ирландия, Норвегия, а также Великобритания). Для них характерно преобладание частного капитала в структуре финансирования и выполнения исследований и разработок, концентрация научного поиска в конечных областях НИОКР, специализация на отдельных областях знаний. Как следствие, относительно высокий уровень эффективности исследований.

Динамична эволюция научных приоритетов. Спектр исследований британской науки весьма широк, но преобладает здесь медицина. Германия, Франция и Италия демонстрируют сходные модели исследовательской динамики с “классическими” приоритетами в физике и химии, в меньшей степени – в “науках о жизни”. Италия уже к началу 1990-х опережала по количеству публикаций в фармакологии Францию и Канаду, в иммунологии и исследовательской медицине – Германию и Францию, все более заметен вклад Италии в химию и математику.

Наиболее активно развивается весь спектр “наук о жизни”: от генетики и до медицинских проблем реабилитации от наркозависимости. Общемировые тенденции в начале третьего тысячелетия характеризуются значительным ростом биомедицинских исследований, умеренным ростом публикаций в физических науках, значительным снижением интереса к “старой биологии” (классическим биологическим наукам) и небольшим снижением общего объема публикаций в таких отраслях научного поиска, как химия, математика и технические науки [A Stronger Biomedical Research for a Better European Future, 2012].

Центральный узел национальных научных приоритетов Европы сегодня – «Биохимия, генетика и молекулярная биология» — теснейшим образом связан с гигантским кластером исследований в области медицины, который притягивает к себе такие дисциплины, как нейронаука и психология. Сдвиг приоритета от физики к биомедицине – фундаментальное изменение, связанное с новым пониманием задач, стоящих перед наукой.

За последние годы на карте науки ЕС произошло еще одно важнейшее изменение: на центральную позицию выдвинулись исследования в области инжиниринга, то есть



посвященные созданию и адаптации новых технологий. Если раньше инжиниринг был «спутником» физики, значительно меньше связанным с химией, то теперь он объединяет биологию, физику, химию и науку о данных. Это главное место для так называемой НБИК-конвергенции, то есть соединения нано-, био-, инфо- и когнитивных исследований, или для IT-проектов в области биомедицины (сейчас эта область называется Digital health) [Marshall E., 2013; Shaikh A.R., 2014].

Помимо индивидуального вклада стран в европейскую науку, нельзя не видеть и коллективного вклада Европейского Союза в мировую науку. Весьма высоки показатели внутриевропейского сотрудничества у таких малых стран ЕС, как Люксембург, Португалия, Бельгия, Ирландия и Испания. Их наука не столь развита, чтобы конкурировать на внешних рынках, и пока нуждается в значительной поддержке со стороны ЕС.

Еще в 1970 году выдвигалась концепция европейского исследовательского пространства, а именно, своеобразного единого рынка научных исследований со свободным движением ученых, идей и технологий, в рамках которого проводилась бы координация исследований стран и организаций, а также, национальных политик. Однако, лишь в 2000 году концепция была поставлена на политическую повестку дня. Тогда сама Европейская Комиссия отметила, что общеевропейской политики в области науки не существует, национальные политики частично пересекаются с политикой Союза, не создавая при этом единого целого. Осознав необходимость принятия срочных мер для наращивания европейского научного потенциала и борьбы с существующими проблемами, руководство ЕС инициировало ряд проектов, направленных на улучшение ситуации.

В ответ на постоянную критику в адрес Европы по поводу ее отставания от США (по объему инвестиций в науку) был создан Европейский совет по научным исследованиям (ЕСНИ). Задачей ЕСНИ - содействовать динамичному развитию фундаментальных исследований в Европе и способствовать широкому обмену передовым научным опытом. Совет, возглавляемый самими учеными, имел на период до 2013 года бюджет в размере 7,5 млрд. евро, который расходовался для финансирования проектов ученых и исследователей, осуществляющих свою деятельность в пределах Европы.

В корне отставания европейской науки лежит непривлекательность большинства стран-членов ЕС для инвестиций бизнеса в инновации. На современном этапе развития мировой экономики транснациональные компании, расходы которых на науку превышают расходы некоторых стран, предпочитают производить исследования в США, Китае, Индии, новых индустриальных странах. Следуя тенденции интернационализации научных

исследований, многие инновационно-активные европейские компании, которые составляют 26,7% компаний, имеющих наибольшие расходы на научные исследования и 50% крупнейших инвесторов в науку с самым высоким темпом прироста инвестиций, все чаще планируют размещение научных подразделений вне Евросоюза.

С 1984 г. по сегодняшний день основным инструментом проведения Брюсселем политики в сфере инноваций являются рамочные программы, благодаря которым осуществляются и финансируются исследовательские мероприятия на уровне ЕС. За это время бюджеты программ значительно увеличились, с 3,25 млн. евро на первую рамочную программу (1984-1987) до 80 млн. евро на восьмую рамочную программу – «Горизонт 2020» (2014-2020). Рамочные программы вносят свой вклад в дело стимулирования международной кооперации, но без введения каких-либо других инструментов невозможно достичь лучшей организации европейских исследований.

Ядро «Горизонта 2020» составляют три основных приоритета, а именно: генерирование передовых знаний для укрепления позиций Евросоюза среди ведущих научных держав мира (Excellent science); достижение индустриального лидерства и поддержка бизнеса, включая малые и средние предприятия и инновации (Industrial leadership); решение социальных проблем (Societal challenges) в ответ на вызовы современности, определенные в стратегии «Европа 2020», с помощью исполнения всех стадий инновационной цепочки от получения результатов исследований до их коммерциализации и вывода на рынок. Во всех трех направлениях можно выделить подпрограммы развития биомедицины в Европейском Союзе. Совершенно очевидно, что в ЕС, по примеру многих других развитых государств, происходит подчинение познания требованиям эффективности и быстрой востребованности на рынке. Система безусловных научных приоритетов фактически свелась к двум: медицине будущего и фармакологии. Так, к приоритетам «европейских исследований» относятся: «постгеномные» исследования в биологии и изучение основных болезней на уровне, соответствующем общемировым критериям; нанотехнологии как междисциплинарное поле исследований; исследования в области информационных технологий.

Помимо рамочных программ в Европе реализуются и другие инструменты, например Европейская молекулярно-биологическая лаборатория. European Molecular Biology Laboratory, EMBL — фундаментальный научно-исследовательский институт, который финансируется из средств, выделяемых двадцатью странами-участниками и страной-партнером Австралией. Лаборатория была основана в 1974 году. Научную деятельность в EMBL ведут около 85 независимых групп, которые покрывают все области молекулярной биологии. Лаборатория состоит из пяти отделений: главная лаборатория в

Гейдельберге (Германия), филиалы в Гренобле (Франция), Гамбурге (Германия), Монтерондо (пригород Рима, Италия) и Европейский Институт Биоинформатики в Хинкстоне (близ Кембриджа, Великобритания). EMBL может быть хорошим «окном» для России для входа в европейскую науку.

В области прикладной науки и инноваций важную роль играют Европейские технологические платформы.

Однако стоит отметить, что основная часть государственных расходов на науку сегодня продолжает финансироваться странами-членами, и специализированными организациями, рамочные программы Евросоюза имеют меньшую долю. Кроме того, финансирование исследований, по мнению главы Европейского Совета по науке, в большинстве стран осуществляется с «социальными» целями, а не «с целями повышения конкурентоспособности».

В ЕС основными организациями, генерирующими научно-медицинское знание являются:

1. Медицинские университеты (Universität Heidelberg, King's College London, University of Oxford, University of Cambridge, ETH Zürich и др.);
2. R&D центры и лаборатории (European Molecular Biology Laboratory, Instituto de Salud Carlos III, Laboratory of Molecular Biology, Observatoire des Sciences et des Techniques, Norges Forskningsråd и др.);
3. Лаборатории частных научно-производственных компаний (Siemens, Берлин-Хеми/Менарини, Merz и др.);
4. Национальные академии наук (Slovenian Academy of Sciences and Arts, Slovak Academy of Sciences, Polish Academy of Sciences, Bulgarian Academy of Sciences и др.).

Академии наук более характерны для новых стран ЕС и в соответствии с общепризнанной концепцией отказа стран единой Европы от национального суверенитета и безоговорочного подчинения наднациональным органам имеют все меньшее значение в научной жизни Европы [A Stronger Biomedical Research for a Better European Future, 2012].

Очевидно, что в развитии биомедицинских исследований все большее значение имеет межстрановое сотрудничество в области образования, науки и внедрения технологий. Самым масштабным биомедицинским интернациональным исследованием был проект «Геном человека» (1990-2003), главной целью которого было определить последовательность нуклеотидов, которые составляют ДНК и идентифицировать 20—25 тыс. генов в человеческом геноме. Основной объём секвенирования был выполнен в университетах и исследовательских центрах США, Канады и Великобритании.

Участвовали также множество других стран. Изначально планировалось определение последовательности более трёх миллиардов нуклеотидов, содержащихся в гаплоидном человеческом геноме. Затем несколько групп объявили о попытке расширить задачу до секвенирования диплоидного генома человека, среди них проекты: *MapMap*, «*Applied Biosystems*», «*Perlegen*», «*Illumina*», «*JCVI*», «*Personal Genome Project*» и «*Roche-454*».

Проект «Геном человека» финансировался правительством США через Национальный Институт Здравоохранения и британским благотворительным обществом *Wellcome Trust*, которое финансировало Институт Сенгера, а также множество других групп по всему свету. Финансирование распределялось между несколькими крупными центрами секвенирования включая *Whitehead Institute*, Институт Сенгера, Университет Вашингтона в Сент-Луисе и *Baylor College of Medicine* [Веб-сайт *National Institutes of Health*, 2014].

Также ярким примером партнерства является программа НИИ «*International Research Collaboration – Basic Biomedical (FIRCA-BB)*». Она призвана поддерживать грантами и подтолкнуть к взаимодействию коммерческие и некоммерческие организации; государственные или частные учреждения, такие как университеты, колледжи, больницы и лаборатории; единицы государственной власти и местного самоуправления; отечественные или зарубежные учреждения и организации; религиозные или общественные организации. Основными задачами программы *FIRCA* являются: поддержка совместных исследований между НИИ и организациями развивающихся стран в области биомедицины, по направлениям, соответствующим запросам глобального здравоохранения, а также помощь в развитии научно-исследовательского потенциала медицинских исследовательских организаций, и подготовка среды для дальнейшего поступательного и плодотворного международного научно-исследовательского сотрудничества [Веб-сайт *National Institutes of Health*, 2014].

Существуют также программы международной подготовки биомедицинских кадров, например, в рамках голландской программы повышения квалификации специалистов в области биомедицинских технологий (*DVP*). Кандидатов для участия в программе *DVP* могут предлагать посольства Нидерландов в 26 странах мира. В общей сложности в 2014 году 12 посольств предложили одного или более кандидатов для участия в программе в области биомедицинских технологий. После этого Управляющий совет, расположенный в Гааге, отбирает для каждой программы 8 участников из 8 различных стран. *DVP* – это инициатива Министерства иностранных дел и Министерства экономики Нидерландов, а также Агентства поддержки предпринимателей Нидерландов (*RVO.nl*). Для участия в этой «дипломатической» программе в области биомедицинских

технологий Нидерланды отобрали представителей восьми стран: России, Египта, Саудовской Аравии, Индии, Бразилии, Мексики, Китая и Индонезии.

Кроме того, имеется множество программ взаимодействия в международном аспекте между государствами или отдельными инновационными организациями двух и более стран.

## **5.2. Обзор организации биомедицинских исследований в России**

Целью государственной политики Российской Федерации в области развития науки и технологий является переход к инновационному пути развития на основе избранных приоритетов, а развитие фундаментальной науки, здравоохранения и образования отнесено к высшим приоритетам государства [Фундаментальная наука России: состояние и перспективы развития, 2009].

Приоритетные направления прикладных исследований и перечень критических технологий утверждаются Президентом Российской Федерации по представлению Правительства Российской Федерации [Фундаментальная наука России: состояние и перспективы развития, 2009]. Биомедицинские технологии имеют приоритетное значение для развития отечественной медицинской науки, по это причине особо важные направления отражены в актуальном перечне критических технологий РФ. Так, например, там указаны<sup>27</sup> «Биомедицинские и ветеринарные технологии», «Геномные, протеомные и постгеномные технологии», «Клеточные технологии», «NBIC-технологии», «Технологии биоинженерии», «Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний».

Принята<sup>28</sup> «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025года»(далее Стратегия) целью, которой является развитие медицинской науки, направленное на создание высокотехнологичных инновационных продуктов, обеспечивающих на основе трансфера инновационных технологий в практическое здравоохранение сохранение и укрепление здоровья населения. В рамках Стратегии определено 14 научных платформ (онкология, кардиология и ангиология, неврология, эндокринология, педиатрия, психиатрия и зависимости, иммунология, микробиология, фармакология, профилактическая среда, репродуктивное здоровье, регенеративная медицина, инвазивные технологии и инновационные фундаментальные

---

<sup>27</sup> Перечень критических технологий Российской Федерации, 07 07 2011 г.

<sup>28</sup> Утверждена распоряжением Правительства РФ 28 декабря 2012 г. N 2580-р

технологии в медицине) являющихся интегрированными программами исследований по приоритетным направлениям и критическим технологиям развития медицинской науки.

Утверждена распоряжением Правительства РФ от 03.12.2012г. «Программа фундаментальных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы», в которой представлены важнейшие биомедицинские направления.

Ближайшей целью российской медицины является внедрение персонализированной медицины, предполагающее не уход от традиционной медицины, а формирование на основе традиционного базиса персонализированного подхода к каждому человеку с учетом индивидуальной фармакокинетики, создания аутологичных клеточных и тканевых продуктов, в том числе комбинированных.

В рамках системы планирования проведена большая работа по анализу всех биомедицинских технологий, существующих в мире и в РФ. Многие технологии довольно развиты и в России, однако есть целый перечень важнейших критических и базовых технологий, либо пока слабо развитых, либо отсутствующих. По данным ведущих международных аналитических бюро, в РФ отсутствуют три важнейшие критические технологии, без которых невозможно формирование персонализированной медицины. Это перерабатываемые датчики, вживляемые в организм человека, технологии тканевой инженерии, комбинированные клеточные продукты на основе биокomпозитных материалов, представляющих собой не просто биосовместимые продукты, но продукты, характеризующиеся биодegradацией с заданной скоростью, соответствующей скорости вставания клеточных элементов в биокomпозитную «подстилку». Отсутствуют также процессоры с высокой памятью на маленькой площади носителя, для которых возможно сопряжение с биосистемами.

Финансирование науки сегодня всецело возложено на государственные научные фонды (Российский научный фонд, Российский фонд фундаментальных исследований) и государственные целевые программы. При этом затраты на науку в межстрановом аспекте, по данным на 2013 год считаются недостаточными – всего 1,5 % ВВП, в то время, как Швеция тратит 3,7%, Япония – 3,5%, США – 2,7% [<http://www.rg.ru/2013/05/14/strany.html>, 2013].

В настоящее время в России фундаментальные исследования в области медицины выполняют:

1. Российская академия наук (РАН);
2. Отраслевые, ведомственные научно-исследовательские институты, государственные научные центры РФ;

3. Высшие учебные заведения, их научно-исследовательские подразделения и научные организации.

В России в соответствии со Стратегией планы по развитию биомедицины связывают с созданием новой независимой и/или с существенным обновлением существующей научной инфраструктуры. Так, планируется создание центров международного уровня по доклиническим трансляционным исследованиям, которые будут иметь сертифицированные виварии, помещения для чистых линий животных и клеток, операционные для животных, лаборатории полногеномного анализа, сиквенса, постгеномных исследований, позитронно-эмиссионной томографии для разработки новых лекарственных препаратов, магнитно-резонансные томографы для малых животных. Такие комплексы будут создаваться в разных федеральных округах России. Наряду с этим будут организованы 10 биомедицинских зон коллективного пользования в структуре научно-образовательных кластеров медицинских вузов [Веб-сайт Российской академии наук, 2014].

К существующим формам государственной поддержки научной и инновационной деятельности, наиболее релевантным для развития биомедицины в РФ относятся:

1. Формирование и поддержка эффективности реализации целевых программ развития (ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 - 2020 годы», ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2014-2020 годы», ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»);

2. Проектное финансирование вузов в рамках формирования госзадания, поддержка НИОКР в интересах министерств РФ и др.

3. Грантовое финансирование НИОКР (Российский научный фонд, Российский фонд фундаментальных исследований, Совет по грантам президента Российской Федерации и др.). Важное значение для генерирования нововведений и создания первоначального спроса на инновации имеют государственные контракты на выполнение НИОКР и государственные заказы на инновационную продукцию.

4. Развитие инновационной инфраструктуры:

- Технологические платформы – ТП «Медицина будущего», ТП «Биоиндустрия и биоресурсы»,

- Особые экономические зоны технико-внедренческого типа – ОЭЗ ТВТ «Дубна», ОЭЗ ТВТ «Санкт-Петербург», ОЭЗ ТВТ «Зеленоград», ОЭЗ ТВТ «Томск»;

- Особые экономические зоны промышленного типа – ОЭЗ ППТ «Липецк», ОЭЗ ППТ «Титановая долина»;

- Инновационные кластеры – Алтайский биофармацевтический кластер, Инновационный территориальный кластер информационных и биофармацевтических технологий, Фармацевтика, медицинская техника и информационные технологии, Кластер медицинской, фармацевтической промышленности, радиационных технологий, Биотехнологический инновационный территориальный кластер Пушкино, Кластер фармацевтики, биотехнологий и медицины, технопарки, бизнес инкубаторы.

5. Созданы венчурные инновационные фонды, пользующиеся значительными налоговыми льготами (Российская венчурная компания, Роснано, Сколково и др.).

6. Предоставление банковских ссуд инновационному бизнесу под сравнительно небольшой процент.

7. Созданные государством в ОЭЗ налоговые, таможенные, амортизационные, арендные льготы инноваторам.

К ключевым проблемам в контексте сегодняшней организации биомедицинских исследований относятся:

- Уровень развития биомедицины в РФ формируется в основном за счет усилий разрозненных коллективов, отсутствует система организации биомедицинских исследований на государственном уровне;

- Отсутствие механизмов коммуникации представителей практического здравоохранения с научными работниками в части доведения информации о проблемах и неудовлетворенных потребностях в новых методах профилактики, диагностики, лечения заболеваний и состояний, медицинской реабилитации;

- Нормативно и правовая неопределенность;
- Острейший дефицит кадров исследователей;
- Почти полное отсутствие специализированных научных центров;
- Недостаточно сертифицированных центров доклинических испытаний новых лекарственных препаратов.

### **5.3. Предложения в области инструментов государственной поддержки развития биомедицины и ее практических приложений**

Меры и инструменты государственной поддержки должны учитывать научный, инновационный, образовательный и инфраструктурный компоненты биомедицинских исследований и технологий.

*В области научного аспекта развития биомедицинских технологий необходимо:*



- на основании прогноза, экспертного мнения и социально-медицинских потребностей выделить перечень наиболее актуальных тем в области биомедицины и при участии всех профильных федеральных органов исполнительной власти сформировать долгосрочные комплексные государственные программы;
- сформулировать в биомедицине перечень научных проблем(как в математике проблем Гильберта) и учитывать их при планировании;
- при планировании научных ИР перейти от разделов медицины к технологическим направлениям и способам лечения (проблемная ориентация);
- институционализация технологических платформ "Медицина будущего« и «Биотех 2030» как базовых структур для экспертизы и мониторинга биомедицинских проектов;
- ускорить принятие закона об обращении клеточных продуктов, разработать и принять закон о медицинских технологиях, разработать и принять законодательные акты о хранении и обмене биологического материала, о льготных условиях поставок реактивов и расходных материалов, а также научного оборудования;
- институализация научных платформ под конкретные проблемы;
- увеличить число фондов, занимающихся финансированием биомедицинских исследований, в том числе выделяющих средства без обязательного софинансирования;
- необходимо обеспечить, чтобы схемы поддержки исследований были открыты для мультидисциплинарных исследований
- проработать законодательство в части стимулирования инвестиций и безвозмездной передачи (меценатство) средств для поддержки науки.

*В области инновационного аспекта биомедицинских технологий необходимо:*

- инвестиции в биомедицину высокорискованы. Необходимо обеспечить государственную поддержку инвесторов, предоставить госгарантии для кредитования, проработать систему преференций для организаций, финансирующих инновационные проекты в биомедицине;
- обеспечить межведомственное взаимодействие для обеспечения быстрого перехода с этапа на этап при создании инновационного продукта;
- предпринять немедленные действия по организации "зеленого таможенного коридора" для поставки реактивов и расходных материалов, а также высокотехнологического аналитического оборудования для биомедицинских исследований из-за рубежа. Обеспечить мероприятия по субсидированию расходов на поставку реактивов и расходных материалов

- замещение импорта расходных материалов и реактивов для биомедицинских исследований российскими аналогами соответствующего качества. Поддержка профильных производителей. Стимулирование производства с помощью различных инструментов, прежде всего налоговых льгот;
- поддержка или финансирование программ лизинга научного и наукоемкого оборудования;
- обеспечить налоговые преференции при разработке и реализации биомедицинских технологий (прежде всего для утвержденных наиболее актуальных технологий);
- обеспечить условия для максимально эффективного трансфера необходимых биомедицинских технологий из-за рубежа.

*В области образовательного аспекта биомедицинских технологий необходимо:*

- создание программ конвергентной подготовки специалистов (фарма+ИТ, медицина+ИТ, медицина+клеточные биотехнологии и так далее) мирового уровня - "элитное образование"
- создать новые стандарты обучения для врачей;
- разработать специальную программу для привлечения специалистов в области разработки биомедицинских технологий из-за рубежа и программу обучения российских молодых специалистов за рубежом.
- привлечение известных ученых в высшее образование (иностранцы, бывшие соотечественники и т.д.);
- включить в перечень вступительных испытаний для поступающих в медицинские ВУЗы на отдельные специальности языковое тестирование;
- создать национальную программу по повышению привлекательности профессий ученых и врачей.

*В области инфраструктурного аспекта биомедицинских технологий необходимо:*

- выделить ведущие центры, которые обеспечат координацию развития наиболее актуальных тем в области биомедицины и создать на их базе консорциумы, либо создать новые междисциплинарные центры компетенций;
- Создание сетевого центра анализа и технологического прогнозирования в рамках направления - «биомедицина»;
- разработать программу по развитию предприятий выпускающих инструменты, реактивы и расходные материалы для биомедицинских технологий;

- создать базы знаний, которые будут содержать результаты всех исследований в ключевых областях биомедицинских исследований и обеспечить свободный доступ исследователей к данным из этих баз.

*В области международного научно-технического сотрудничества:*

- усиление участия России в совместных проектах в области биомедицинских исследований, реализуемых в рамках соответствующих международных программ;
- развитие международной научно-производственной кооперации (в частности формирование совместных научных и технологических альянсов, научно-технологических консорциумов, научно-производственных кластеров, технологических инкубаторов, организации свободных зон торговли наукоемкими товарами и услугами и т.п.);
- создание и поддержка функционирования научных лабораторий за рубежом и совместных исследовательских центров с ведущими зарубежными научными центрами и университетами.

В условиях реорганизации РАН и отсутствия вузов, имеющих большое количество биомедицинских разработок мирового уровня основными экспертами в области формирования предложений и координации государственной поддержки должны стать некоммерческие профессиональные объединения основных участников создания и потребления биомедицинских технологий. Это прежде всего технологические платформы «Медицина будущего», «Биотех 2030» и научные платформы Минздрава, которые проявили себя за последние три года как эффективные инструменты для формирования и сопровождения проектов, профинансированных государством. Кроме того, должна быть усилена роль профессиональных объединений врачей, прежде всего в области диагностики, а также производителей фармацевтических и медицинских изделий. При координации негосударственных профессиональных объединений инструменты государственной поддержки будут наиболее эффективны.

*В области развития международного научно-технического сотрудничества:*

- Усиление участия России в совместных проектах в области биомедицинских исследований, реализуемых в рамках соответствующих международных программ;
- Развитие международной научно-производственной кооперации (в частности формирование совместных научных и технологических альянсов, научно-технологических консорциумов, научно-производственных кластеров, технологических инкубаторов, организации свободных зон торговли наукоемкими товарами и услугами и т.п.);

- Создание и поддержка функционирования научных лабораторий зарубежом и совместных исследовательских центров с ведущими зарубежными научными центрами и университетами;
- Содействие международной мобильности научно-технического персонала, через программы привлечения зарекомендовавших себя ученых всего мира в востребованных в России областях биомедицины, поддержка молодых талантливых ученых, со всего мира(опыт Германии).

## Список использованной литературы

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С. 4–11.
2. Бахтин И.С., Егоров А.Ю. Личностные детерминанты аддиктивного поведения у курсантов военно-морских вузов. Обозрение психиатрии и медицинской психологии № 1, 2014. С. 34-40.
3. Бобылова М.Ю., Миронов М.Б., Куликов А.В., Казакова М.В., Богачева М.А., Танкевич Ю.А., Глухова Л.Ю., Барлетова Е.И., Абрамов М.О., Мухин К.Ю., Руденская Г.Е. Клинический случай мутации гена SYNGAP1, c2214\_2217delTGAG de novo у девочки с эпилепсией, умственной отсталостью, аутизмом и двигательными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(2):34–40.
4. Бокерия Л. Клеточные технологии - будущее всей кардиологии / Л. Бокерия // Известия. – URL: <http://izvestia.ru/news/290495>.
5. Бокерия Л.А. Перспективы применения стволовых клеток в лечении многососудистого поражения коронарного русла / Л.А. Бокерия, С.А. Донаканян // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2013. –Т. 14, № 6. – С. 29–37.
6. Воронкова В.Б., Попов Ю.В. Социальная и клиническая психиатрия 2014, т. 24, № 1. С. 66-69.
7. Горбунова В.А. с соавт., 2014 Лизомустин – отечественный препарат из группы производных нитрозомочевины в лечении меланомы кожи. Российский биотерапевтический журнал 2014. № 1. том 13. С. 55-56.
8. Головенко Н.Я. Контуры будущего фармакологии / Н.Я. Головенко // Фармакология и лекарственная токсикология. – 2013. – № 6(36). – URL: <http://pharmtox-j.org.ua/node/160>.
9. Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Усынин Е.А., Величко С.А., Окунев В.В. Рак мочевого пузыря: возможности лучевых методов диагностики (Обзор литературы) Сибирский онкологический журнал. 2013. № 3 (57). С. 75-81.
10. Дедов И.И. инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений Сахарный диабет. 2013;(3):4-10.
11. Дмитриева М.В. с соавт., 2014 Липосомальная лекарственная форма борхлорина Российский биотерапевтический журнал 2014. № 1. том 13. С. 31-36.

12. Зангиева М.Т. с соавт., Российский биотерапевтический журнал. 2014., № 2. том 13., С. 19-27.
13. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. 1 (76). С. 12-17.
14. Калашникова М.Ф., Учамприна В.А., Романцова Т.И., Герасимов А.Н. Клинико-экономический анализ современной тактики лечения больных с метаболическим синдромом Сахарный диабет. 2014;(2):116-125.
15. Капранов Н.И. с соавт., Исторические и современные аспекты муковисцидоза в России // Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (6): 53–60.
16. Каркищенко Н.Н. Инновационные лекарства и нелетальные технологии XXI века / Н.Н. Канкищенко // Биомедицина. – 2006. – Т.1. – № 3. – С. 5-21.
17. Карпов Р.С.К 30-летию НИИ кардиологии СО РАМН / Р.С. Карпов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 2. – С.5–16.
18. Киссин М.Я., Шмелева Л.М. Особенности DMN (defaultmodenetwork) у пациентов височнодолевой эпилепсией сопутствующими непсихотическими аффективными расстройствами Социальная и клиническая психиатрия 2014, т. 24, № 1. С. 70-72.
19. Краснов В.Н., Ермакова Н.Г., Крюков В.В. Способ прогнозирования эффективности лечения непсихотических вариантов психоорганического синдрома. 2012. Патент на изобретение №2455648
20. Кухарчук В.В. Атеросклероз: от А.Л. Мясникова до наших дней / В.В. Кухарчук, Э.М. Тарарак // Кардиологический вестник. – 2010. – Т. 5. – № 1. – С. 12–20.
21. Липатов Д.В., Александрова В.К., Атарщиков Д.С., Бессмертная Е.Г., Кон И.Л., Кузьмин А.Г., Смирнова Н.Б., Толкачева А.А., Чистяков Т.А. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в российской федерации Сахарый диабет. 2014;(1):4-7.
22. Липатова Л.В., и др. Опыт использования стимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 1):18–21
23. Лукоянова О.Л. с соавт., Создание индивидуального «банка» грудного молока: потребности и возможности // Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 101–106.

24. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. депрессии при шизофрении: оценка когнитивных функций при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией. Социальная и клиническая психология, Выпуск № 1, Т. 23, 2013, С. 5-11.
25. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Мылов Н.М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Вестник травматологии и ортопедии. – 1997. – № 3. – С. 20–27.
26. Мирина Е.Ю. Остеопороз. Принципы диагностики и лечения Эндокринология. 2013 г. № 28
27. Мировая статистика здравоохранения / Швейцария, Женева: Всемирная организация здравоохранения. – 2012. – 176 с.
28. Мустафина Т.Б., Леопольд А.В. Анализ однонуклеотидного полиморфизма rs1137070 в генах моноаминоксидазы у больных шизофренией с агрессивным поведением Материалы Всероссийской школы молодых ученых и специалистов в области психического здоровья с международным участием «Психиатрия вчера, сегодня, завтра», 2014, С. 318-320
29. Незнанов Н.Г., Шизофрения: за рамками традиционной стратегии лечения. Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия. №5 (47) | 2013. С. 60-61.
30. Новосёлова О.Г с соавт., Перспективы диагностики расстройств аутистического спектра у детей // Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (3): 61–68
31. Писарева Л.Ф. Злокачественные новообразования детского населения в томской области // Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (6): 96–100
32. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 апреля 2013 г. № 281 "Об утверждении научных платформ медицинской науки", 2013.
33. Прогноз научно-технического развития России: 2030. Медицина и здравоохранение. -2014, М. изд. ООО «Верже-Ра», 48 с.
34. Сабер С. с соавт. Клинический полиморфизм и подходы к лечению нарушений ритма сердца в семье с делецией ΔKРQ1505-1507 в гене SCN5A // Вестник РАМН. 2014; 5–6: 52–59
35. Сайт Главного госпиталя Массачусеттса – URL: <http://www.massgeneral.org>, 2014.
36. Сайт журнала Nature – URL: <http://www.nature.com>, 2014.
37. Сайт Коннектом – URL: <http://theconnecto.me>, 2014.
38. Сайт Министерства здравоохранения РФ. – URL: <http://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/demograficheskaya-situatsiya/noyabr-2012-g>, 2012.

39. Сайт Национального института неврологических расстройств и инсульта– URL: <http://www.ninds.nih.gov>, 2013.
40. Сайт НИИ кардиологии СО РАМН. – URL: <http://www.cardio-tomsk.ru/>, 2014.
41. Сайт Саратовского НИИ кардиологии. – URL: <http://sarniik.ru/>, 2014.
42. Сайт Университета Пьера и Марии Кюри– URL: <http://www.upmc.com>, 2014.
43. Сайт FDA, [http://www.accessdataFda.gov/cdrh\\_docs/reviews/K032199.pdf](http://www.accessdataFda.gov/cdrh_docs/reviews/K032199.pdf), 2014
44. Симуткин Г.Г., Яковлева А.Л., Бохан Н. А. Проблема коморбидности аффективных расстройств и расстройств личности. Социальная и клиническая психиатрия. 2014. В. №2. Т. 24. С.
45. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. - илл. - 235 с.
46. Спирина Л.В., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Юрмазов З.А., Слонимская Е.М. Экспрессия транскрипционных факторов, сосудистого эндотелиального фактора роста и активность внутриклеточных протеиназ у больных с локализованным и диссеминированным раком почки. Сибирский онкологический журнал. 2014. № 4. С. 31-38
47. Стратегическая программа исследований технологической платформы «Медицина будущего», Сайт технологической платформы «Медицина будущего», <http://tp-medfuture.ru>, 2013
48. Стратегия развития фармацевтической промышленности в Российской Федерации на период до 2020 года
49. Суслина З.А. Неврология на рубеже веков: достижения и перспективы. ВЕСТНИК РАМН /2012/ № 8. С 57-65.
50. Суслина З.А. Кардионеврология: современное состояние и перспективные направления. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ. 2012.
51. Сайт энциклопедии британника– URL: <http://global.britannica.com>, 2014.
52. Тихонова Т.М. Математическая модель определения группы риска развития медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых Сахарный диабет. 2014;(1):15–20.
53. Укусова Е. Фарма 2020: проблемы и перспективы / Е. Укусова, Д. Чувелев, Н. Быкова [и др.]. – Москва : Парк-Медиа, 2009. – 153 с. – URL: <http://www.strf.ru/Attachment.aspx?Id=14838>
54. Шабанов П.Д. Лекарства третьего тысячелетия / П.Д. Шабанов // Российские аптеки. – 2013. – № 7-8. – С. 6-9.



55. Шавров А.А. с соавт. Опыт применения видеокколонокапсул второго поколения в диагностике болезней тонкой и толстой кишки у детей // Вестник РАМН. 2014; 5–6: 86–90
56. Шут Н. Медицина завтрашнего дня / Н. Шут, Ф. Джабр, К. Хармон, С. Перкинс // В мире науки. – 2012. – № 7. – С. 54-61.
57. Abbott A. Novartis to shut brain research facility. Nature. 2011.
58. Alieva AK, Shadrina MI, Filatova EV. Involvement of endocytosis and alternative splicing in the formation of the pathological process in the early stages of Parkinson's disease. Biomed Res Int. 2014.
59. Amado, R.G. et al. (2008) Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J. Clin. Oncol. 26, 1626–1634
60. Ang KK, Guan C, Phua KS. Brain-computer interface-based robotic end effector system for wrist and hand rehabilitation: results of a three-armed randomized controlled trial for chronic stroke. Front Neuroeng. 2014.
61. Anguille S. et al., 2014 Clinical use of dendritic cells for cancer therapy Lancet Oncol. 2014 Jun;15(7):e257-67.
62. Bahassi EM, Stambrook PJ. Next-generation sequencing technologies: breaking the sound barrier of human genetics. Mutagenesis. 2014 Sep;29(5):303-310.
63. Bavarian N, Duncan R, Lewis KM, Miao A, Washburn IJ. Adolescent Substance Use Following Participation in a Universal Drug Prevention Program: Examining Relationships with Program Recall and Baseline Use Status. SubstAbus. 2014.
64. Baydala L, Fletcher F, Worrell S, Kajner T, Letendre S, Letendre L, Rasmussen C. Partnership, knowledge translation, and substance abuse prevention with a first nations community. Prog Community Health Partnersh. 2014 Summer;8(2):145-55.
65. Bazhenova EY, Kulikov AV, Tikhonova MA. On the association between lipopolysaccharide induced catalepsy and serotonin metabolism in the brain of mice genetically different in the predisposition to catalepsy. Pharmacol Biochem Behav. 2013.
66. Behfar A. Cell therapy for cardiac repair [mdash] lessons from clinical trials / A. Behfar, R. Crespo-Diaz, A. Terzic, // Nature Reviews Cardiology. – 2014. – Vol. 11, no. 4. – P. 232-246.
67. Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA, Solodovnikov AG, Dragunova NV, Iljin AV, Dzeranova LK, Dedov II. Serum extracellular secreted antagonists of the canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in patients with Cushing's syndrome. Osteoporos Int. 2013;24(8):2191-9.

68. BelskyDW, SuppliNP, IsraelS. Gene-environment interaction research in psychiatric epidemiology: a framework and implications for study design. *Soc Psychiatry PsychiatrEpidemiol.*2014 Sep 13.
69. Benteyn D., Heirman C, Bonehill A, Thielemans K, Breckpot K.mRNA-based dendritic cell vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2014 Sep 8:1-16.
70. Beyond the Blockbuster Drug: [http://www.pharmatree.in/pdf/reports/Beyond%20the%20Blockbuster%20Drug\\_Strategies%20for%20nichebuster%20drugs,%20targeted%20therapies%20and%20personalized%20medicine.pdf](http://www.pharmatree.in/pdf/reports/Beyond%20the%20Blockbuster%20Drug_Strategies%20for%20nichebuster%20drugs,%20targeted%20therapies%20and%20personalized%20medicine.pdf)
71. Bhattacharya, S. and Mariani, T.J. (2009) Array of hope: expression profiling identifies disease biomarkers and mechanism. *Biochem. Soc. Trans.* 37, 855–862
72. Bloch O, Parsa AT., Heat shock protein peptide complex-96 (HSPPC-96) vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, single arm trial. *NeuroOncol.* 2014 May;16(5):758-9.
73. Bobkova NV, Medvinskaya NI, Kamynina AV. Immunization with either prion protein fragment 95-123 or the fragment-specific antibodies rescue memory loss and neurodegenerative phenotype of neurons in olfactory bulbectomized mice. *Neurobiol Learn Mem.* 2014; 107: 50-64.
74. Bodurtha J, Strauss JF 3rd. Genomicsandperinatalcare. *N Engl J Med.* 2012;366:64–73
75. Bonni S, Perri R, Fadda L. Selective deficit of spatial short-term memory: Role of storage and rehearsal mechanisms. *Cortex.* 2014; 59C: 22-32.
76. Bouyarmane K, Vaillant J, Sugimoto N. Brain-machine interfacing control of whole-body humanoid motion. *Front Syst Neurosci.* 2014.
77. Brinsmead C. Skills needs for biomedical research creating the pools of talent to win the innovation race / C. Brinsmead, UK: Association of the British Pharmaceutical Industry. – 2010. – 57 p.
78. Broccoli V, Giannelli SG, Mazzara PG. Modeling physiological and pathological human neurogenesis in the dish. *Front Neurosci.* 2014.
79. Campbell GR, Worrall JT, Mahad DJ. The central role of mitochondria in axonal degeneration in multiple sclerosis. *MultScler.* 2014.
80. Challal S, Buenafe OE, Queiroz EF. Zebrafish-bioassay guided microfractionation identifies anticonvulsant steroid glycosides from the Philippine medicinal plant *Solanum torvum*. *ACS ChemNeurosci.* 2014.
81. Chao Y, Wong SC, Tan EK. Evidence of Inflammatory System Involvement in Parkinson's Disease. *Biomed Res Int.* 2014.

82. Chen LS, Bierut LJ. Genomics and personalized medicine: CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 and smoking cessation treatment. *J Food Drug Anal.* 2013 Dec;21(4):S87-S90.
83. Chen L, Qiu R, Xu Q. Stem cell therapy for ischemic stroke. *J NanosciNanotechnol.* 2014, (1): 976-82.
84. Chin CS, et al. The origin of the Haitian cholera outbreak strain. *N Engl J Med.* 2011;364:33–42.
85. Chistiakov DA et al. Genetic background of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity.* 2014 Sep;47(6):351-60.
86. Chistiakov DA et al., Genetic analysis of 17 children with hunter syndrome: identification and functional characterization of four novel mutations in the iduronate-2-sulfatase gene. *J Genet Genomics.* 2014 Apr 20;41(4):197-203.
87. Cho D., Sosman J., Sznol M. et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD–L1 antibody in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol.31.(suppl). – Abstr. 4505.
88. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *NatRevGenet.* 2012;13:260–270
89. Cicha I. Cardiovascular therapy through nanotechnology–how far are we still from bedside? / I.Cicha, C.D.Garlichs, C.Alexiou [et al.]//*European Journal of Nanomedicine.* – 2014. – Vol. 6, no. 2. – P. 63-87.
90. *Clinical Pharmacology in Health Care, Teaching and Research / Geneva : Council for International Organizations of Medical Sciences, 2012. – 75 p.*
91. Committee opinion no. 545: noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2012;120:1532–1534.
92. Conway J.R. W., Carragher N.O., Timpson P. Developments in preclinical cancer imaging: innovating the discovery of therapeutics *Nature Reviews Cancer* 14, 314–328 (2014)
93. Cuntz H, Forstner F, Borst A, et al. One rule to grow them all: a general theory of neuronal branching and its practical application. *PLoS Comput Biol.* 2010.
94. Dadasheva MN, Agafonov BV, Shevtsova NN. The neurologists's view of the etiology and treatment of sensorineural hearing impairment. *VestnOtorinolaringol.* 2013, (1): 85-87.
95. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*, 2011, 378(9785):31–40.

96. Dassau E, Lowe C, Barr C, Atlas E, Phillip M. Closing the loop. *International Journal of Clinical Practice*. February 2012; 66(s175):20-29.
97. Daudi S. et al., 2014 Expression and Immune Responses to MAGE Antigens Predict Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *PLoS One*. 2014 Aug 7;9(8):e104099.
98. Degner D, Haust M, Meller J, R  ther E, Reulbach U. Association between autoimmune thyroiditis and depressive disorder in psychiatric outpatients. *Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci*. 2014.
99. Deyati A, Younesi E, Hofmann-Apitius M, Novac N. Challenges and opportunities for oncology biomarker discovery. *Drug Discov Today*. 2013;18(13-14):614-24.
100. de Wit J, Ghosh A. Control of neural circuit formation by leucine-rich repeat proteins. *Trends Neurosci*. 2014.
101. DIAGRAM Consortium (DIABetes Genetics Replication And Meta-analysis). DIAGRAM Consortium et al. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nat Genet*. 2014 Mar;46(3):234-44.
102. Diniz LP, Pereira Matias IC, Garcia M. Astrocytic control of neural circuit formation: highlights on tgf-beta signaling. *Neurochem Int*. 2014.
103. Driver JA. Inverse association between cancer and neurodegenerative disease: review of the epidemiologic and biological evidence. *Biogerontology*. 2014.
104. Duarte JM, Schuck PF, Wenk GL. Metabolic disturbances in diseases with neurological involvement. *AgingDis*. 2013.
105. Dubinina IA, Chistiakov DA, Eremina IA, Brovkin AN, Zilberman LI, Nikitin AG, Kuraeva TL, Nosikov VV, Peterkova VA, Dedov II Studying progression from glucose intolerance to type 2 diabetes in obese children. *DiabetesMetabSyndr*. 2014.
106. Dur  es C, Moreira CS, Alvelos I, Mendes A, Santos LR, Machado JC, Melo M, Esteves C, Neves C, Sobrinho-Sim  es M, Soares P. Polymorphisms in the TNFA and IL6 Genes Represent Risk Factors for Autoimmune Thyroid Disease. *PLoS One*. 2014 Aug 15;9(8):e105492.
107. ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement) Health care guideline: diagnosis and treatment of osteoporosis, 4th edition, Sep 2005.
108. Feero WG, Guttmacher AE Genomics, personalized medicine, and pediatrics. *AcadPediatr*. 2014 Jan-Feb;14(1):14-22.
109. Filiou MD, Arefin AS, Moscato P, Neuroinflammation' differs categorically from inflammation: transcriptomes of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia and inflammatory diseases compared. *Neurogenetics*. 2014 Aug;15(3):201-12.

110. Fisher R., Pusztai L., Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics // *Br. J. Cancer*. 2013. Vol. 108 (3). P. 479–485.
111. Fraussen J, Claes N, de Bock L. Targets of the humoral autoimmune response in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2014.
112. Fridell JA, Powelson JA, Kubal CA, Burke GW 3rd, Sageshima J, Rogers J, Stratta RJ. Retrieval of the Pancreas Allograft for Whole Organ Transplantation. *Clin Transplant*. 2014 Sep 9.
113. Frolov AA, Biriukova EV, Bobrov PD. Principles of neurorehabilitation based on brain-computer interface and biologically plausible control of the exoskeleton. *FiziolCheloveka*. 2013; 39 (2): 99-113.
114. Gan Y, Liu Q, Wu W. Ischemic neurons recruit natural killer cells that accelerate brain infarction. *ProcNatlAcadSci USA*. 2014, 111 (7): 2704-9.
115. Gahl WA, et al. The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program: insights into rare diseases. *GenetMed*. 2012;14:51–59.
116. Gesuete R, Kohama SG, Stenzel-Poore MP. Toll-like receptors and ischemic brain injury. *J NeuropatholExp Neurol*. 2014; 73 (5): 378-86.
117. Ghahramani NM, Ngun TC, Chen PY The effects of perinatal testosterone exposure on the DNA methylome of the mouse brain are late-emerging. *Biology of Sex Differences*. 2014.
118. Ginsburg et al. Naturalistic Follow-up of Youths Treated for Pediatric Anxiety Disorders *JAMA Psychiatry*. 2014; 71(3):310-318.
119. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2009.
120. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011
121. Gramsch C, Kattoor J, Icenhour A. Learning pain-related fear: Neural mechanisms mediating rapid differential conditioning, extinction and reinstatement processes in human visceral pain. *Neurobiol Learn Mem*. 2014.
122. Greenberg SM, Al-Shahi Salman R, Biessels GJ. Outcome Markers for Clinical Trials in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Lancet Neurol*. 2014; 13 (4): 419-28.
123. Grineva EN, Karonova T, Micheeva E, Belyaeva O, Nikitina IL. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging (Albany NY)*. 2013 Jul;5(7):575-81.
124. Grosse-Wentrup M, Schölkopf B. A brain-computer interface based on self-regulation of gamma-oscillations in the superior parietal cortex. *J NeuralEng*. 2014; 11 (5).

125. Gulcelik NE, Halil M, Ariogul S, Usman A. Adipocytokines and aging: Adiponectin and leptin. *Minerva Endocrinol* 2013;38:203-10.
126. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011.
127. Hamid O., Robert C., Daud A. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol.369. – №2. – P.134–144
128. Haukvik UK, Westlye LT, Mørch-Johnsen L. In Vivo Hippocampal Subfield Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2014.
129. Helmstaedter M, Briggman KL, Turaga SC. Connectomic reconstruction of the inner plexiform layer in the mouse retina. *Nature* 500, 168-174.
130. Hill SL, Wang Y, Riachi I, et al. Statistical connectivity provides a sufficient foundation for specific functional connectivity in neocortical neural microcircuits. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012.
131. Hogarth T. Strategic Skills Needs in the Bio-medical Sector / T. Hogarth, D. Bosworth, C. Davis [et al.], UK: UKCES. – 2010. – 119 p.
132. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1249-57. doi: 10.2337/dc11-0442
133. Huang L, Li S, He D. A predictive risk model for medical intractability in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014; 37C: 282-286.
134. Human Microbiome Project Committee. A frame work for human microbiome research. *Nature*. 2012;486:215–221.
135. Ivanova SA, Geers LM, AlHadithy AF, Pechlivanoglou P, Semke AV, Vyalova NM, Rudikov EV, Fedorenko OY, Wilffert B, Bokhan NA, Brouwers JR, Loonen AJ. Dehydroepiandrosteronesulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Apr 3;50:172-7.
136. Jarome TJ, Lubin FD. Epigenetic Mechanisms of Memory Formation and Reconsolidation. *Neurobiol Learn Mem*. 2014.
137. Jbabdi S, Behrens TE. Long-range connectomics. *Ann NY Acad Sci*. 2013.
138. Jones W, Klin A. Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature*. 2013 Dec 19;504(7480):427-31.
139. Kapay NA, Popova OV, Isaev NK. Mitochondria-targeted plastoquinone antioxidant SkQ1 prevents amyloid- $\beta$ -induced impairment of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *J Alzheimers Dis*. 2013, 36 (2): 377-83.
140. Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF. Current clinical evidence on pioglitazone pharmacogenomics. *Front Pharmacol*. 2013 Nov 26;4:147.

141. Kellermayer R. Prospects and challenges for intestinal microbiome therapy in pediatric gastrointestinal disorders. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2013 Nov 15;4(4):91-3.
142. Khudoerkov RM, Savinkova IG, Strukova SM. Effects of activated protein C on the size of modeled ischemic focus and morphometric parameters of neurons and neuroglia in its perifocal zone. *Bull Exp Biol Med.* 2014; 157 (4): 530-4.
143. Korecka M, Waligorska T, Figurski M. Qualification of a surrogate matrix-based absolute quantification method for amyloid- $\beta_{42}$  in human cerebrospinal fluid using 2D UPLC-tandem mass spectrometry. *J Alzheimers Dis.* 2014, 41 (2): 441-51.
144. Koser CU, Holden MT, Ellington MJ, et al. Rapid whole-genome sequencing for investigation of a neonatal MRSA outbreak. *N Engl J Med.* 2012;366:2267–2275
145. Kotelnikova E, Bernardo-Faura M. Signaling networks in MS: A systems-based approach to developing new pharmacological therapies. *Mult Scler.* 2014.
146. Kozyrev V.; Eysel, U.T.; Jancke D. (2014) Voltage-sensitive dye imaging of transcranial magnetic stimulation-induced intracortical dynamics // *PNAS* - p. 1405508111.
147. Krutovskikh, V.A. and Herceg, Z. (2010) Oncogenic microRNAs (OncomiRs) as a new class of cancer biomarkers. *Bioessays* 32, 894–904.
148. Lander ES. Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature.* 2011;470:187–197
149. Levian C, Ruiz E, Yang X. The pathogenesis of obesity from a genomic and systems biology perspective. *Yale J Biol Med.* 2014 Jun 6;87(2):113-26.
150. Li Y. et al., 2014 A smart and versatile theranostic nanomedicine platform based on nanoporphyrin *Nature Communications* 5, Article number: 4712 doi:10.1038/ncomms5712.
151. deLigt J et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med.* 2012;367:1921–1929.
152. Lill CM. Recent advances and future challenges in the genetics of multiple sclerosis. *Front Neurol.* 2014, 5: 130.
153. Liu L, Chan C. The role of inflammasome in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2014: 6-15.
154. Loman NJ, et al. A culture independent sequence-based metagenomics approach to the investigation of an outbreak of Shiga-toxicogenic *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA.* 2013;309:1502–1510
155. Lu Y.-T. et al, 2013 NanoVelcro Chip for CTC enumeration in prostate cancer patients *Methods.* Dec 1, 2013; 64(2).

156. Majewski, I.J. and Bernards, R. (2011) Taming the dragon: genomic biomarkers to individualize the treatment of cancer. *Nat. Med.* 17, 304–312.
157. Malik T, Mannon P. Inflammatory bowel diseases: emerging therapies and promising molecular targets. *FrontBiosci.* 2012;4:1172–1189.
158. Markova N, Chernopiatko A, Schroeter CA. Hippocampal gene expression of deiodinases 2 and 3 and effects of 3,5-diiodo-L-thyronine T2 in mouse depression paradigms. *BiomedResInt.* 2013.
159. Markram H. Seven challenges for neuroscience. *Funct Neurol.* 2013; 28 (3): 145-51.
160. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006, 3(11):e442.
161. McCarroll SA, Feng G, Hyman SE. Genome-scale neurogenetics: methodology and meaning. *NatNeurosci.* 2014; 17 (6): 756-63.
162. McDermed, J.E. et al. (2012) Nucleic acid detection immunoassay for prostatespecific antigen based on immuno-PCR methodology. *Clin. Chem.* 58, 732–740
163. Mercimek-Mahmutoglu S, Cordeiro D, Cruz V. Novel therapy for pyridoxine dependent epilepsy due to ALDH7A1 genetic defect: l-arginine supplementation alternative to lysine-restricted diet. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014.
164. *Metabolomics-2014 / Metabolomicssociety.* – 2014. – 177 p.
165. Middei S, Ammassari-Teule M, Marie H. Synaptic plasticity under learning challenge. *Neurobiol Learn Mem.* 2014.
166. MiestT.S., Cattaneo R. New viruses for cancer therapy: meeting clinical needs *Nature Reviews Microbiology* 12, 23–34 (2014)
167. Miguel R, Correia AS, Bugalho P. Iatrogenic Parkinsonism: The Role of Flunarizine and Cinnarizine. *J Parkinsons Dis.* 2014.
168. MillerJA. etal. Transcriptionallandscapeoftheprenatalhumanbrain. *Nature.* 2014 Apr 10;508(7495):199-206.
169. Mirnics K, Middleton FA, Lewis DA, Levitt P. Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci.* 2001 Aug;24(8):479-86.
170. Morris RG, Takeuchi T. The Imaginary Mind of a Mouse. *Science.* 2012.
171. Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostukova EG, Shafarenko AA, Alfimov PV2, Kostyukova AB, Angst J Validation of the Russian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the detection of Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *J AffectDisord.* 2014 Feb;155:90-5.



172. Mosolov SN, Potapov AV, Ushakov UV, Shafarenko AA, Kostyukova AB. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia. *NeuropsychiatrDisTreat*. 2014 Jan 28;10:167-81.
173. Mühleisen TW et al., 2014 Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *NatCommun*. 2014 Mar 11;5:3339.
174. Nada AM, Hammouda M. Immunoregulatory T cells, LFA-3 and HLA-DR in autoimmune thyroid diseases. *Indian J EndocrinolMetab*. 2014 Jul;18(4):574-81.
175. Nanditha A, Ram J, Snehalatha C, Selvam S, Priscilla S, Shetty AS, Arun R, Godsland IF, Johnston DG, Ramachandran A. Early Improvement Predicts Reduced Risk of Incident Diabetes and Improved Cardiovascular Risk in Prediabetic Asian Indian Men Participating in a 2-Year Lifestyle Intervention Program. *Diabetes Care*. 2014 Sep 11. pii: DC\_140407.
176. Negahdar M, Aukrust I, Molnes J, Solheim MH, Johansson BB, Sagen JV, Dahl-Jørgensen K, Kulkarni RN, Sjøvik O, Flatmark T, Njølstad PR, Bjørkhaug L GCK-MODY diabetes as a protein misfolding disease: the mutation R275C promotes protein misfolding, self-association and cellular degradation. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Jan 25;382(1):55-65.
177. Ng MCY, Shriner D, Chen BH, Li J, Chen W-M, et al. (2014) Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies in African Americans Provides Insights into the Genetic Architecture of Type 2 Diabetes. *PLoS Genet* 10(8):
178. Novais JD, Benetti-Pinto CL, Garmes HM, MenezesJales R, Juliato CR. Polycystic ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis. *GynecolEndocrinol*. 2014 Sep 11:1-4.
179. Nikeghbalian S1, Mehdi SH, Aliakbarian M, Kazemi K, Shamsaeefar A, Bahreini A, Gholami S, Malekhosseini SA En-bloc liver-pancreas transplant in Iran. *Arch Iran Med*. 2014 Sep;17(9):640-1.
180. Oh SW. et al. A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature*. 2014 Apr 10;508(7495):207-14.
181. Omta S.W. Critical Success Factors in Biomedical Research and Pharmaceutical Innovation / S.W. Omta. – 2012. – 294 p.
182. Phillips, G.D.L. et al. (2008) Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *CancerRes*. 68, 9280– 9290
183. Poli P, Morone G, Rosati G. Robotic technologies and rehabilitation: new tools for stroke patients' therapy. *Biomed Res Int*. 2013.
184. Ponomareva N, Klyushnikov S, Abramycheva N. Alpha-theta border EEG abnormalities in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Sci*. 2014.

185. Pornsriniyom D, Kim HW, Bena J. Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy Behav.* 2014; 37C: 270-275.
186. Prasad AN, Burneo JG, Corbett B. Epilepsy, comorbid conditions in Canadian children: Analysis of cross-sectional data from Cycle 3 of the National Longitudinal Study of Children and Youth. *Seizure.* 2014.
187. Premi E, Silvana A, Pilotto A. Functional genetic variation in the serotonin 5-HTTLPR modulates brain damage in frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging.* 2014.
188. Raiten DJ, et al. Executive summary: evaluating the evidence base to support inclusion of infants and children from birth to 24 mo of age in the Dietary Guidelines for Americans—"the B-24 Project." *AmJClinNutr.* 2014;99:663S–91.
189. Rahn EJ, Iannitti T, Donahue RR, Taylor BK. Sex differences in a mouse model of multiple sclerosis: neuropathic pain behavior in females but not males and protection from neurological deficits during proestrus. *Biology of Sex Differences* 2014.
190. Ranta A, Bonning J, Fink J. Emergency and stroke physician combined consensus statement on thrombolysis for acute stroke. *NZ Med J.* 2014; 127 (1392): 113-4.
191. Rasko DA, , et al. Origins of the E. coli strain causing an outbreak of hemolytic-uremic syndrome in Germany. *N Engl J Med.* 2011.
192. Regensburger M, Prots I, Winner B. Adult Hippocampal Neurogenesis in Parkinson's Disease: Impact on Neuronal Survival and Plasticity. *NeuralPlast.* 2014.
193. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *BiochemPharmacol.* 2014, 88 (4): 640-51.
194. Relman DA. Microbial genomics and infectious diseases. *N Engl J Med.* 2011;365:347–357.
195. Rinaldi F, Caldwell MA. Modeling astrocytic contribution toward neurodegeneration with pluripotent stem cells: focus on Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuroreport.* 2013.
196. Rivollier F, Lotersztajn L, Chaumette B. Epigenetics of schizophrenia: A review. *Encephale.* 2014.
197. Roberts N.J. et al., *SciTransl Med* 13 August 2014 6:249ra111. DOI:10.1126/scitranslmed.3008982
198. Roberts R. Genomics in cardiovascular disease // *Journal of the American College of Cardiology* / R. Robert, A.J. Marian, S. Dandona [et al.]. – 2013. – T. 61. – №. 20. – C. 2029-2037.

199. Roukos D.H. et al. Genome network medicine: innovation to overcome huge challenges in cancer therapy Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine 2014 Volume 6, Issue 2, pages 201–208.
200. Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(3):137-46.
201. Russell S.J. et al. Remission of Disseminated Cancer After Systemic Oncolytic Virotherapy Mayo Clinic Proceedings, Vol. 89, Issue 7, (2014) p926–933
202. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, Balliro C, Hillard MA, Nathan DM, Damiano ER. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):313-25.
203. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, Abuelo D, Phornphutkul C, Molnes J, Bell GI, Gloyn AL, Hattersley AT, Molven A, Søvik O, Njølstad PR. Permanent neonatal diabetes due to mutations in *KCNJ11* encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes.* 2004 Oct;53(10):2713-8.
204. Saunders CJ et al. Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units. *Sci Transl Med.* 2012;4:154ra135
205. Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Available at: <http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/>. Accessed November 30, 2012.
206. Sekiyama K, Waragai M1, Akatsu H. Disease-Modifying Effect of Adiponectin in Model of  $\alpha$ -Synucleinopathies. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014 Jul 3; 1 (7): 479-489.
207. Servant N et al. Bioinformatics for precision medicine in oncology: principles and application to the SHIVA clinical trial. *Front Genet.* 2014 May 30;5:152.
208. Scientific Vision Workshop on Developmental Origins of Health and Disease. [http://www.nichd.nih.gov/vision/vision\\_themes/developmental\\_origins/Documents/Vision\\_DevOrig\\_WP\\_04212011.pdf](http://www.nichd.nih.gov/vision/vision_themes/developmental_origins/Documents/Vision_DevOrig_WP_04212011.pdf). Accessed November 30, 2012
209. Schiesser JV, Micallef SJ, Hawes S, Elefanty AG, Stanley EG. Derivation of insulin-producing Beta-cells from human pluripotent stem cells. *Rev Diabet Stud.* 2014 Spring;11(1):6-18.
210. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014 Jul 24;511(7510):421-7.

211. Singla R. and Singla S. Interventional endocrinology: A futuristic perspective Indian J Endocrinol Metab. 2014 May-Jun; 18(3): 422–424.
212. Schäfer SA, Tschritter O, Machicao F, Thamer C, Stefan N, Gallwitz B, Holst JJ, Dekker JM, 't Hart LM, Nijpels G, van Haefen TW, Häring HU, Fritsche A. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. Diabetologia. 2007 Dec;50(12):2443-50.
213. Smith SL, Smith IT, Branco T. Dendritic spikes enhance stimulus selectivity in cortical neurons in vivo. Nature. 2013, 503 (7474): 115-20.
214. Snitkin ES, et al. Tracking a hospital outbreak of carbapenem-resistant Klebsiellapneumoniae with whole-genome sequencing. SciTransl Med. 2012;4:148ra116.
215. Song X, Fan X, Li X. Serum levels of BDNF, folate and homocysteine: In relation to hippocampal volume and psychopathology in drug naïve, first episode schizophrenia. Schizophr Res. 2014.
216. Svarnik OE, Bulava AI, Alexandrov YI. Expression of c-Fos in the rat retrosplenial cortex during instrumental re-learning of appetitive bar-pressing depends on the number of stages of previous training. Front BehavNeurosci. 2013.
217. Sveinsson OA, Kjartansson O, Valdimarsson EM. Cerebral ischemia / infarction - epidemiology, causes and symptoms. Laeknabladid. 2014; 100 (5): 271-9.
218. Stelmashook EV, Isaev NK, Genrikhs EE. Role of zinc and copper ions in the pathogenetic mechanisms of Alzheimer's and Parkinson's diseases. Biochemistry (Mosc). 2014; 79 (5): 391-6.
219. Stelmashook EV, Genrikhs EE, Novikova SV. Behavioral effect of dipeptide NGF mimetic GK-2 in an in vivo model of rat traumatic brain injury and its neuroprotective and regenerative properties in vitro. Int J Neurosci. 2014.
220. Stoeckel LE, Garrison KA, Ghosh S. Optimizing real time fMRI neurofeedback for therapeutic discovery and development. Neuroimage Clin., 2014.
221. Sun D, Nakao S, Xie F, Zandi S, Bagheri A, RezaeiKanavi M, Samiei S4, Soheili ZS, Frimmel S, Zhang Z, Ablonczy Z, Ahmadi H3, Hafezi-Moghadam A. Molecular imaging reveals elevated VEGFR-2 expression in retinal capillaries in diabetes: a novel biomarker for early diagnosis. FASEB J. 2014 Jun 5. pii: fj.14-251934.
222. Surin AM, Khiroug S, Gorbacheva LR. Comparative analysis of cytosolic and mitochondrial ATP synthesis in embryonic and postnatal hippocampal neuronal cultures. Front MolNeurosci., 2013.
223. TaraziC etal., The placental microbiome and pediatric research. Pediatr Res. 2014 Sep;76(3):218-9.

224. Tran K et al. Designing a low-cost multifunctional infant incubator. *J Lab Autom*, 2014, pages 1–6.
225. Trusheim, M.R. et al. (2011) Quantifying factors for the success of stratified medicine. *Nat. Rev. Drug Discov.* 10, 817–833.
226. Tuscher JJ, Fortress AM, Kim. Regulation of object recognition and object placement by ovarian sex steroid hormones. *J. Behav Brain Res.*, 2014.
227. Ugrumov M, Taxi J, Pronina T. Neurons expressing individual enzymes of dopamine synthesis in the mediobasal hypothalamus of adult rats: Functional significance and topographic interrelations. *Neuroscience*. 2014; 277C: 45-54.
228. Vanderstichele H, Kodadek T. Roadblocks for integration of novel biomarker concepts into clinical routine: the peptoid approach. *Alzheimers Res Ther.* 2014; 6 (2): 23.
229. van der Westhuizen C, Wyatt G, Williams JK. Prevalence and Predictors of Mental Disorders in Intentionally and Unintentionally Injured Emergency Center Patients. *J NervMent Dis.* 2014.
230. van Veer, L.J. et al. (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415, 530–536.
231. Vidu R, Rahman M, Mahmoudi M. Nanostructures: a platform for brain repair and augmentation. *Front Syst Neurosci.* 2014.
232. Walcott BP, Peterson RT. Zebrafish models of cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014; 34 (4): 571-7.
233. Wang J.X. et al. Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory *Science* 29 August 2014: Vol. 345 no. 6200 pp. 1054-1057.
234. Ward, P.S. and Thompson, C.B. (2012) Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *CancerCell* 21, 297–308.
235. Wen Z. et al., Synaptic dysregulation in a human iPS cell model of mental disorders. *Nature*.2014 Aug 17.
236. Wyman PA. Developmental approach to prevent adolescent suicides: research pathways to effective upstream preventive interventions. *Am J Prev Med.* 2014 Sep;47(3 Suppl 2):S251-6.
237. Yang YW, Hsieh TF, Yu CH. Zolpidem and the risk of Parkinson's disease: A nationwide population-based study. *J Psychiatr Res.* 2014.
238. Yoo SS, Kim H, Filandrianos E. Non-Invasive Brain-to-Brain Interface (BBI): Establishing Functional Links between Two Brains. *PLoS One.* 2013, 8 (4).
239. Zhivolupov SA, Samartsev IN, Rashidov NA. Metabolic therapy in neurology. *ZhNevrolPsikhiatrIm S SKorsakova.* 2013.

240. Zimdahl H, Ittrich C, Graefe-Mody U, Boehm BO, Mark M, Woerle HJ, Dugi KA. Influence of TCF7L2 gene variants on the therapeutic response to the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetologia*. 2014 Sep;57(9):1869-75.
241. Поройков В.В., Арчаков А.И. Рубрикатор по биоинформатике. Тез. докл. Пятого Московского международного конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития», М., 16-20 марта 2009 г., часть 2. С.401-403 (2009).
242. Hopkins A.L. Network pharmacology. *Nature Biotechnology*, 25, 1110-1111 (2007).
243. Sobolev B.N., Olenina L.V., Kuraeva T.E., Kolesanova E.F., Poroikov V.V., Archakov A.I. (2005). Computer design of vaccines: approaches, software tools and informational resources. *Current Computer-Aided Drug Design*, 1 (2), 207-222.