

ISSN 0002-3213

2011 • 2

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
БАЯНДАМАЛАРЫ

ДОКЛАДЫ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН



REPORTS OF NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

Бас редактор
ҚР ҰҒА академигі **М.Ж. Жұрынов**

Редакция алқасы:

ҚР ҰҒА-ның академиктері: **У.Қ. Бішімбаев, З.Д. Дүйсенбеков, Т.И. Есполов, Б.Т. Жұмағұлов, С.З. Зиманов, Т.Ә. Қожамқұлов, Т.Ә. Момынов, С.С. Сартаев, Д.Қ. Сүлеев, И.В. Северский**; ҚР ҰҒА-ның шетелдік мүшелері: Әзірбайжан ҰҒА-ның академигі **Керимов М.К.**, Украина ҰҒА-ның академигі **Гончарук В.В.**, РҒА-ның корреспондент мүшесі **Величкин В.И.**; экономика ғылымдарының докторы, проф. **Ж.М. Әділов**, медицина ғылымдарының докторы, проф. **А.А. Ақанов**, экономика ғылымдарының докторы, проф. **И.Қ. Бейсембетов**, заң ғылымдарының докторы, проф. **Е.А. Онғарбаев**, биология ғылымдарының кандидаты **Ж.С. Хайдарова** (жауапты хатшы)

МАЗМҰНЫ

«2010 ЖЫЛҒЫ ӘЛЕМДІК ЖӘНЕ ОТАНДЫҚ ҒЫЛЫМНЫҢ ЖАҒДАЙЫ МЕН ДАМУ ҮРДІСІ ТУРАЛЫ» ҒЫЛЫМ САЛАСЫ БОЙЫНША ҰЛТТЫҚ БАЯНДАМА, 7-ТОМ

ПРОДОЛЖЕНИЕ НАЦИОНАЛЬНОГО ДОКЛАДА ПО НАУКЕ «О СОСТОЯНИИ И ТЕНДЕНЦИЯХ РАЗВИТИЯ МИРОВОЙ И ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НАУКИ ЗА 2010 ГОД», ТОМ 7 (НАЧАЛО В №1 – 2011 Г.)

МЕДИЦИНА

<i>Арзыкулов Ж.А.</i> Онкология и радиология.....	5
<i>Муминов Т.А.</i> Пульмонология.....	17
<i>Аблаев Ж.А., Ошакбаев К.П.</i> Кардиология.....	33
<i>Шортанбаев А.А., Дмитровский А.М.</i> Инфекционные заболевания и иммунология.....	47
<i>Ормантаев К.С., Хабижанов Б.Х., Машкеев А.К.</i> Педиатрия и детская хирургия.....	59
<i>Бейсембаева Ш.А.</i> Нанотехнологии в медицине и биологии.....	74

Главный редактор
академик НАН РК **М.Ж. Журинов**

Редакционная коллегия:

академики НАН РК: **В.К. Бишимбаев, З.Д. Дюсенбеков, Т.И. Есполов, Б.Т. Жумагулов, С.З. Зиманов, Т.А. Кожамкулов, Т.А. Муминов, С.С. Сартаев, Д.К. Сулеев, И.В. Северский**; иностранные члены НАН РК: академик НАН Азербайджана **Керимов М. К.**, академик НАН Украины **Гончарук В.В.**, член-корреспондент РАН **Величкин В. И.**; доктор экономических наук, проф. **Ж.М. Адилов**, доктор медицинских наук, проф. **А.А. Аканов**, доктор экономических наук, проф. **И.К. Бейсембетов**, доктор юридических наук, проф. **Е.А. Онгарбаев**, кандидат биологических наук **Ж.С. Хайдарова** (ответственный секретарь)

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОДОЛЖЕНИЕ НАЦИОНАЛЬНОГО ДОКЛАДА ПО НАУКЕ «О СОСТОЯНИИ И ТЕНДЕНЦИЯХ РАЗВИТИЯ МИРОВОЙ И ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НАУКИ ЗА 2010 ГОД», ТОМ 7 (НАЧАЛО В №1 – 2011 Г.)

МЕДИЦИНА

<i>Арзыкулов Ж.А.</i> Онкология и радиология.....	5
<i>Муминов Т.А.</i> Пульмонология.....	17
<i>Аблаев Ж.А., Ошакбаев К.П.</i> Кардиология.....	33
<i>Шортанбаев А.А., Дмитровский А.М.</i> Инфекционные заболевания и иммунология.....	47
<i>Ормантаев К.С., Хабижанов Б.Х., Машкеев А.К.</i> Педиатрия и детская хирургия.....	59
<i>Бейсембаева Ш.А.</i> Нанотехнологии в медицине и биологии.....	74

Editor-in-chief

academician of the NAS of the RK **M.Zh. Zhurinov**

Editorial staff:

academicians of NAS of the RK: **V.K. Bishimbayev, Z.D. Duisenbekov, T.I. Espolov, B.T. Zhumagulov, S.Z. Zimanov, T.A. Kozhamkulov, T.A. Muminov, S.S. Sartayev, D.K. Suleyev, I.V. Seversky**; foreign members of the NAS of RK: academician of the NAS of Azerbaijan **Kerimov M. K.**, academician of the NAS of Ukraine **Goncharuk V.V.**, corresponding member of the RAS **Velichkin V.I.**; doctor of economic sciences, prof. **Zh.M. Adilov**, doctor of medical sciences, prof. **A.A. Akanov**, doctor of economic sciences, prof. **I.K. Beisembetov**, doctor of juridical sciences, prof. **E.A. Ongarbaev**, candidate of biological sciences **Zh.S. Khaidarova** (secretary)

CONTENTS

**CONTINUATION OF THE NATIONAL REPORT ON SCIENCE
“ON THE STATE AND TRENDS IN WORLD AND NATIONAL SCIENCE FOR 2010 YEAR”,
VOLUME 7 (BEGINNING IN NO 1 -2011 YEAR)**

MEDICINE

<i>Arzykulov Zh.A.</i> Cancerology and radiology.....	5
<i>Muminov T.A.</i> Pulmonology.....	17
<i>Ablayev Zh.A., Oshakbayev K.P.</i> Cardiology.....	33
<i>Shortanbayev A.A., Dmitrovskiy A.M.</i> Infectious diseases and immunology.....	47
<i>Ormantayev K.S., Habizhanov B. H., Mashkeev A.K.</i> Pediatrics and pediatric surgery.....	59
<i>Beisembayeva Sh.A.</i> Nanotechnologies in Medicine and Biology.....	74

МЕДИЦИНА

Онкология и радиология

д.м.н., профессор, академик РАМН *АРЗЫКУЛОВ Ж.А.*

Деятельность Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии включает внедрение современных достижений мировой онкологии в профилактическую, диагностическую и лечебную практику всей онкологической службы Республики Казахстана, а также **консолидацию всего онкологического сообщества страны с общей лечебной сетью для реализации противораковых мероприятий по улучшению здоровья граждан и повышения долголетия казахстанцев в рамках Единой Национальной системы здравоохранения РК.**

Миссия Казахского НИИ онкологии и радиологии направлена на создание эффективной онкологической службы, снижение онкологической смертности путем организации раннего выявления злокачественных новообразований и использования прогрессивных методов диагностики и лечения, соответствующих мировому уровню.

Анализ результатов деятельности онкологической службы в рамках реализации Государственной программы реформирования и развития здравоохранения Республики Казахстан на 2005-2010 годы, показал ряд недостатков: слабая мотивация населения в вопросах вторичной профилактики болезни; неблагоприятное воздействие условий окружающей среды; **неэффективность взаимодействия государства, общества, работодателей и граждан по вопросам солидарной ответственности за здоровье граждан;** неравномерный доступ к медицинским услугам в регионах, недостаточно высокое качество предоставляемых медицинских услуг и низкая конкурентоспособность медицинской науки, недостаточное внедрение инновационных достижений в практическое здравоохранение.

Раннее выявление злокачественных новообразований необходимо проводить не только путем повышения мотивации здорового образа жизни и профилактических осмотров целевых групп с использованием прогрессивных методов диагностики и лечения, но и внедрением комп-

лекса Национальных скрининговых программ направленных на борьбу против рака.

Достижение конкурентоспособной медицинской науки возможно путем выполнения мультицентровых научных исследований, отвечающих стандартам современного научного менеджмента, что в свою очередь требует оснащения региональных онкологических учреждений современным лечебно-диагностическим оборудованием. Соответственно необходимо широкое внедрение механизмов, стимулирующих заинтересованность не только научных центров, но региональных Департаментов здравоохранения в трансферте новых технологий, создание соответствующей материально-технической базы и подготовленных мультицентровых научных коллективов на базе региональных онкологических учреждений.

Подготовка научных кадров и специалистов для сферы практического здравоохранения требует пересмотра учебных программ обучения специалистов, проведения краткосрочных курсов и мастер-классов по соответствующим программам, разработанным на основах доказательной медицины, подготовки среднего медицинского персонала и радиологов с высшим медицинским образованием и степенью магистра, отвечающих международным требованиям МАГАТЭ и др.

Онкологическая служба Казахстана ставит своей целью достижение конкурентоспособности онкологической службы в системе здравоохранения РК и медицинской науки на следующем этапе в рамках реализации Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Казахстан» на 2011-2015 годы.

В течение последних 10 лет Казахский НИИ онкологии и радиологии проводил плодотворную научную деятельность. Научные исследования от фундаментально-экспериментальных до прикладных выполнялись под руководством академика НАН РК Балмуханова С.Б., член-корр. НАН РК Абдрахманова Ж.Н., профессора Ажигалие-

ва Н.А., профессора Филиппенко В.И., профессора Канафьянова Г.С. и др.

Клинико-диагностические подразделения института возглавляют высококвалифицированные специалисты. В институте в настоящее время работает 21 доктор наук, 52 кандидата наук, 11 профессоров, 2 доцента.

Основными направлениями научно-исследовательской работы института являются разработка и усовершенствование новых методов диагностики и лечения злокачественных новообразований. Активно проводятся исследования по рациональному использованию химио-, радио- и иммуномодуляторов. Проводится текущий мониторинг и анализ онкологической заболеваемости и смертности в Республике Казахстан. В рамках реализации научно-технической программы проводится изучение загрязненности объектов окружающей среды канцерогенами и токсическими веществами, а также их взаимосвязь с распространенностью и смертностью от рака.

Молодые ученые Казахского НИИ онкологии и радиологии под эгидой IAIE и ESTRO прошли обучение в странах ближнего и дальнего зарубежья: Беларуси, России, Австрии, Бельгии, США, Португалии, Чехии, Эстонии и др.

Результаты научно-исследовательской деятельности представлены в ближнем зарубежье на IV, V и VI съездах онкологов и радиологов стран СНГ в г. Минске, Баку, Душанбе, на международных конференциях ESTRO, ESMO и других научных симпозиумах.

С 2006 года медицинская помощь онкологическим больным оказывается согласно единым Протоколам диагностики и лечения злокачественных новообразований, разработанных специалистами Казахского НИИ онкологии и радиологии на основе рекомендаций европейских и

американских школ онкологии для всей онкологической службы Казахстана.

В 2003 году создан канцер-регистр онкологических больных, проводится работа с региональными онкологическими учреждениями по мониторингу онкозаболеваемости. В 2010 году проведены мастер-классы с выездом специалистов института в Южно-Казахстанскую область и г. Павлодар по раку молочной железы и раку желудка, а также проведено каскадное обучение по скрининговым программам (цитологический и маммографический) в Северо-Казахстанской области для 6 регионов, подготовлено 36 специалистов.

В настоящее время институт является базой подготовки и повышения квалификации специалистов по онкологии и радиологии, имеется резидентура по специальностям: онкология и лучевая диагностика, лучевая терапия. Подготовка научных кадров и специалистов для практического здравоохранения проводится совместно с кафедрами онкологии и радиологии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова и АГИУВ. Институт непрерывно проводит курсы повышения квалификации врачей по 17 тематическим циклам.

С 2005 года в рамках Государственной программы «Модернизация парка лучевых аппаратов и диагностического оборудования» проводится обновление лечебно-диагностического оборудования, которое позволило внедрить новые технологии лучевой терапии рака с использованием радиомодификаторов.

Принятая в 2002 году Государственная программа по поддержке онкологических больных, позволила внедрить новые схемы лекарственной терапии, основанной на препаратах последнего поколения молекулярных агентов – таргетное лечение онкологических больных позволило проведение прицельной патогенетической терапии рака.

Таблица 1. Научная продукция Казахского НИИ онкологии и радиологии за 2010 год

Научная продукция	2010 год
Опубликованные статьи и тезисы	
Статьи	65
Тезисы	50
Из них в зарубежные издания	19 (14+5)
Постерные доклады (Барселона, Ю.Корея)	7
Монографии	2
Инновационные патенты, акты внедрений, положительные решения о выдаче инновационного патента	
Инновационные патенты	13
Акты внедрения	37
Положительное решение о выдаче инновационного патента	6

Итоговый анализ научно-практической деятельности института проведен на Юбилейной международной научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития современной онкологии и радиологии», посвященной 50-летию Казахского НИИ онкологии и радиологии, прошедшей в г. Алматы с 11 по 13 ноября 2010 г. В рамках конференции проведено 5 мастер-классов, 2 круглых стола, 11 сателлитных симпозиумов, выпущен сборник статей и тезисов. На открытие конференции приняли участие видные общественные и политические деятели Казахстана, работа конференции проводилась по 5 секциям с участием ведущих мировых специалистов из 18 стран мира. Активное участие приняли врачи и ученые со всех регионов Казахстана.

На территории республики на протяжении предыдущих двух десятилетий (1980) был отмечен рост заболеваемости злокачественными новообразованиями. В целом по выравненным показателям прирост составил 18,8%. Начиная с 2000 года, наблюдается стабилизация заболеваемости, отдельных ее форм и снижение смертности.

Состояние своевременной диагностики злокачественных опухолей определяется долей выявленных больных с I-II стадией заболевания. Наш и мировой опыт свидетельствует, что при ранних (I-II) стадиях опухолевого процесса показатель 5-летней выживаемости составляет 80-90%, являющийся одним из лучших макропоказателей эффективности лечения. В республике за последние годы отмечается увеличение числа выявленных ранних форм злокачественных новообразований с 30-35% до 42,2% в 2010 году. За этот временной период наблюдается снижение доли запущенных случаев с 23,3% до 15,3%.

В связи с улучшением основных макропоказателей онкологической службы с 2000 года снизилась общая смертность злокачественными новообразованиями на 13,3% и более по отдельным локализациям. Одновременно к концу 2009 года численность контингента онкологических больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях страны, увеличилась на 23% (на 31982 пациентов) и составила 138823.

Диаграмма 1. Заболеваемость и смертность злокачественными новообразованиями (ЗН) по РК (на 100 тыс. населения, %)

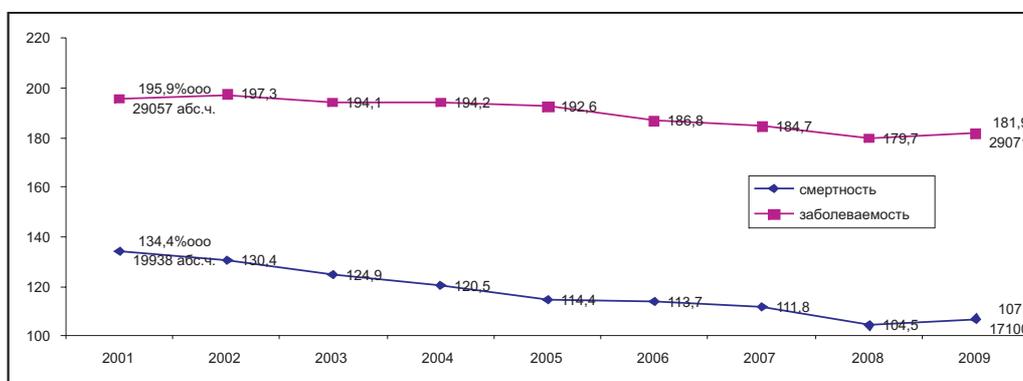


Диаграмма 2. Ранняя и поздняя диагностика выявления рака по РК (%)

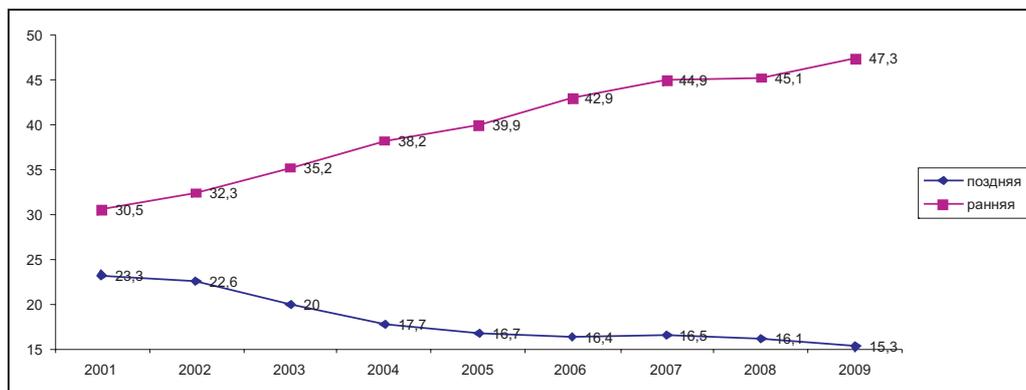
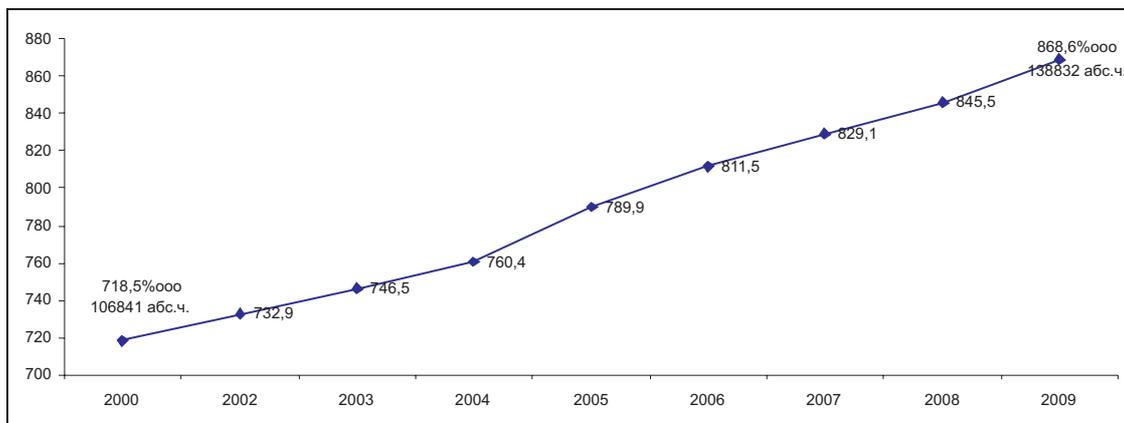


Диаграмма 3. Контингент больных злокачественными новообразованиями, состоящих на учете на конец года (на 100 тыс. населения, %).



Развитие и внедрение маммографического скрининга в Республике Казахстан обусловлено высокими показателями заболеваемости и смертности женского населения раком молочной железы, которая занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин в Республике Казахстан. По рекомендациям экспертов ВОЗ, для снижения смертности от рака молочной железы необходимо внедрение мероприятий, направленных на вторичную профилактику или скрининг. По результатам мета-анализа, выполненного в рамках скринингового исследования установлено, что маммографическое исследование является «золотым стандартом» в диагностике рака молочной железы на ранних стадиях развития, которое позволит путем раннего выявления заболевания и своевременно проведенного адекватного лечения снизить показатель смертности по данной нозологии на 30%. С 2006 года Министерством здравоохранения РК приобретено более 100 маммографов.

С 2007 года в Республике Казахстан внедрена скрининговая программа рака молочной железы. Создан учебный центр, на базе которого прошли теоретическую и практическую подготовку по маммографии более 100 рентгенологов из разных регионов Казахстана.

Сотрудниками института в тесном сотрудничестве с Европейской школой онкологии внедрена скрининговая программа по ранней диагностике рака молочной железы. На базе Казахского НИИ онкологии и радиологии создана мультидисциплинарная группа, занимающаяся мониторингом и учебно-методической работой по ранней диагностике рака молочной железы.

С начала внедрения программы, за 2,5 года обследовано 1 015 036 женщин, среди которых в 1504 случаях выявлен рак молочной железы, что составляет 1,5 на 1000 обследованных женщин.

Таким образом, внедряемые специалистами нашего института новые технологии в медицинскую науку и практику имеют важное значение в выявлении рака молочной железы на ранних стадиях.

С 2008 г. в Республике Казахстан осуществляется Государственная программа по скринингу целевых групп женского населения и акцентируется внимание на раннее выявление рака шейки матки. Согласно приказа МЗ РК от 15.10.2007 г. №607 «О совершенствовании профилактических осмотров отдельных категорий взрослого населения» с 2005 г. проводятся профилактические осмотры женщин репродуктивного возраста.

В настоящее время в развитых странах мира достигнуты значительные успехи в профилакти-

Таблица 2. Результаты скрининга рака молочной железы в РК

Выявлено	2009 г.	2010 г. (6 мес.)
Маммографическое обследование РМЖ	409866	211067
Европейский стандарт 0,3%	498 (0.1%)	219 (0.1%)
I-II стадия	70.7%	82.6%

Таблица 3. Результаты пилотного скринингового исследования в Павлодарской области

Регион	2008 год	2009 год	2010 год 6 мес.
Осмотрено	26195	21 175	10 668
Выявлено LSIL	6768	825	350
LSIL, %	25,84	3,90	3,28
Выявлено HSIL	450	156	73
HSIL, %	1,72	0,74	0,68%
Выявлено инвазивных форм РШМ	4	3	2
РШМ, %	0,02	0,01	0,03

ке, ранней диагностике и лечении рака шейки матки (РШМ). Связано это главным образом с тем, что в отличие от других онкологических заболеваний, заболеваемость РШМ хорошо поддается контролю, поскольку заболевание имеет ясную этиологию, четкую, длительную предраковую стадию и явную тенденцию к местному распространению.

В Республике Казахстан на конец 2009 года под наблюдением онкологов находилось 9873 женщины, взято на учет 1351 новых случаев и зарегистрировано 697 смертельных исходов от этого заболевания.

Современная концепция программы по улучшению ситуации по РШМ по опыту развитых стран основана на трех основных положениях: 1 – первичная профилактика, 2 – вторичная профилактика (качественно и хорошо организованные профилактические осмотры женского населения), 3 – внедрение единых для всех современных протоколов диагностики и лечения РШМ. Только такой комплексный подход позволит ощутимо снизить заболеваемость и смертность от РШМ в стране.

Проблеме ранней диагностики рака шейки матки в РК уделяется большое внимание. С 2008 года по инициативе Министерства здравоохранения реализуется Приказ МЗ РК от 15.10.2008 г. №607 «О совершенствовании профилактических осмотров отдельных категорий взрослого населения». В рамках этого Приказа ежегодному цитологическому скринингу подлежат более 500 000 женщин в возрасте 35-60 лет. Обучены врачи-цитологи и акушер-гинекологи с привлечением известных специалистов ближнего и дальнего зарубежья.

По итогам скрининга за 2008-2010 гг. уже осмотрено – 1.519.972 женщин (90,4%), выявлено РШМ – 489, из них ранних стадий 76,8%, различной патологии – 34 520 случаев, в том числе тя-

желых дисплазий – почти 8000, которые без адекватного лечения могли привести к развитию рака шейки матки.

Улучшение результатов лечения рака шейки матки также является неотъемлемой частью данной программы. В рамках данной стратегии отделением онкогинекологии проведено 3 мастер-класса по лечению рака шейки матки, в том числе с участием президента Международного общества гинекологического рака профессора Шинго Фуджи.

Таким образом, можно утверждать, что начата масштабная работа по снижению смертности от рака шейки матки.

На базе отдела патологии опухоли внедрены такие методы как компьютерная морфометрия, иммуноцитохимия, методы серебрения ядрышковых организаторов, иммунофенотипирование опухолей и ДНК-цитометрия с использованием проточной цитофлюориметрии.

Казахским НИИ онкологии и радиологии по результатам проведенного мета-анализа на 2011 год запланировано внедрение новых инновационных методов – FISH диагностики, жидкостной цитологии, использования автоматизированной обработки и анализа изображений в скрининговые программы, которые позволят увеличить выявляемость рака молочной железы и шейки матки на ранних (I-II) стадиях, 5-летнюю выживаемость онкологических больных и снизить показатели смертности по данным нозологиям.

В диагностике и в выборе тактики лечения онкологических больных сотрудниками Казахского НИИ онкологии и радиологии уделяется большое внимание вопросам изучения различных молекулярных и клеточных маркеров, характеризующих фундаментальные биологические свойства опухоли и организма. Проводятся исследования по определению рецепторов стероидных гормонов (РЭ, РП), их фенотипа, онкобелка HER

2/neu, фактора пролиферации Ki 67 и др., а также изучению онкомаркеров РЭА, АФП, Са 19-9, Са 15-3, Са 125, ПСА и др. (раково-эмбриональный антиген) и СА 19-9, как критериев в оценке динамики эффективности и прогнозирования течения заболевания.

Необходимость определения HER2/neu статуса согласно международным стандартам лечения РМЖ рекомендовано на 10-й Согласительной рабочей встрече экспертов в Сан-Галлене (2007 г.). Казахский НИИ онкологии и радиологии, следуя рекомендациям международных экспертов, с 2005 года внес изменения в протоколы диагностики и лечения рака молочной железы – иммуно-гистохимическое исследование по определению рецепторов стероидных гормонов и установление гиперэкспрессии рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа. Следуя этим же рекомендациям, HER2/neu-положительный статус признан фактором высокого риска для рака молочной железы.

В Казахском НИИ онкологии и радиологии успешно внедрена методика иммуногистохимического анализа HER2/neu статуса согласно этим рекомендациям, которая позволяет провести точную постановку диагноза и определения тактики лечения – необходимость таргетной терапии HER2/neu-позитивного РМЖ для пациента. Международ-

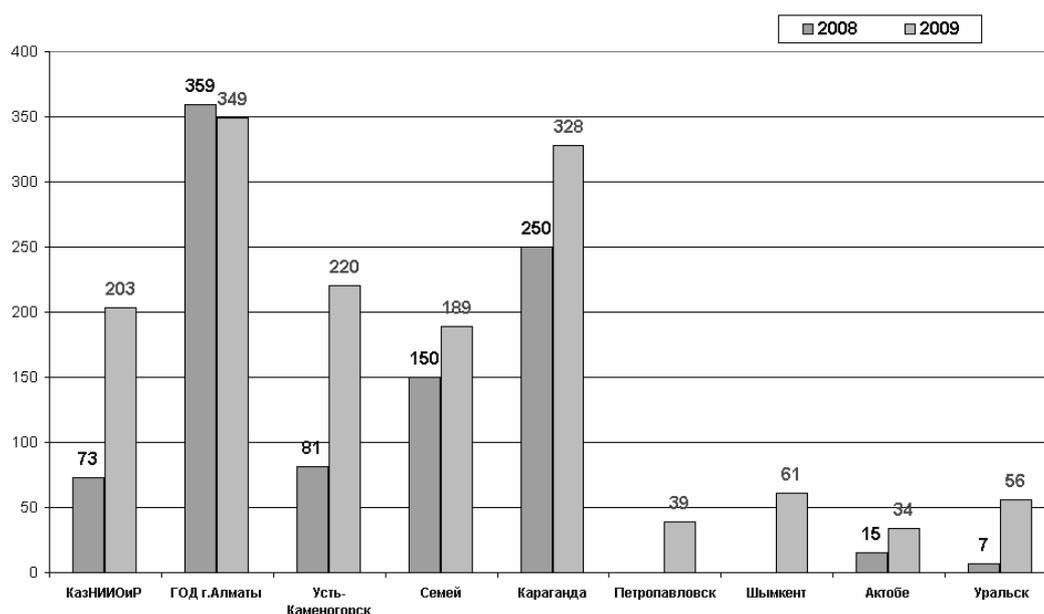
ные эксперты 10-го согласительного митинга (Сан-Галлен, 2007) определила гиперэкспрессию HER2/neu как показание для назначения Герцептина вместе с ХТ, так как Герцептин при раннем РМЖ снижает риск прогрессирования заболевания на 52%, снижает риск отдаленных рецидивов на 53% и на 33% снижает риск смертности.

Стратегией развития онкологической службы страны является соответствие принципов лечения международному уровню. В этой связи в республике с 2006 года внедрены периодические Протоколы диагностики и лечения злокачественных заболеваний, включающих все современные схемы и режимы химиотерапии.

Приоритетным направлением отдела химиотерапии Казахского НИИ онкологии и радиологии является разработка и совершенствование методов лечения наиболее распространенных форм злокачественных новообразований в Республике – рака пищевода, желудка, молочной железы, колоректального рака и немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Стремление к увеличению терапевтической широты противоопухолевых средств привело к разработке длительной внутривенной инфузионной химиотерапии (ДИВХ), которая позволила в 1,5-2 раза увеличить дозы цитостатиков, удлинить время их экспозиции в опухоли без увеличения

Диаграмма 4. Охват иммуногистохимическим исследованием при раке молочной железы лечебно-диагностическими учреждениями РК за 2008 – 2009 годы.



системной токсичности на организм вследствие отсутствия максимальных концентраций препарата в крови.

В отделении химиотерапии на протяжении ряда лет разрабатывались различные варианты болюсной химиотерапии у больных раком желудка, а также применен метод длительной инфузионной химиотерапии интермиттирующим способом введения цитостатиков. В настоящее время изучается эффективность новых схем и режимов химиотерапии местно-распространенных и диссеминированных форм рака желудка с использованием современных цитостатиков (таксотер, иринотекан, капецитабин, оксалиплатин).

Совершенствование терапевтических возможностей распространенного (первично-диссеминированного и метастатического) РМЖ было обусловлено внедрением в практику новых противоопухолевых препаратов и их комбинаций. Заметный прогресс был достигнут при использовании препаратов растительного происхождения – таксанов (паклитаксел, доцетаксел), винорельбина, а также новых антиметаболитов – капецитабина и гемцитабина, которые убедительно продемонстрировали свою эффективность при раке молочной железы как в качестве 1, так и 2 - 3 линий химиотерапии при развитии резистентности к антрациклинам.

С открытием молекулярно-генетических механизмов канцерогенеза начинается эра так называемой прицельной или таргетной терапии. Конкретными мишенями этих препаратов являются рецепторы факторов роста, белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул до молекул, контролирующих апоптоз и ангиогенез. Арсенал средств борьбы со злокачественными опухолями обогатился принципиально новыми подходами, преследующими цель инактивировать ключевые молекулярные звенья патогенетической цепи.

Благодаря созданию иммуногистохимической лаборатории в КазНИИОР, стало возможным идентифицировать клетки мишени для целенаправленного назначения таргетных препаратов и антиэстрогенов. С назначением трастузумаба при гиперэкспрессии эпидермального фактора роста у больных раком молочной железы стало возможным снижение агрессивности течения болезни, приостановление процесса метастазирования и повышение эффективности химиотерапии.

В отделении химиотерапии освоен и успешно применен метод регионарной внутриартериальной химиотерапии метастазов колоректального рака в печень с использованием современных цитостатиков. В последние годы у больных колоректальным раком проводятся ИГХ исследования по определению прогноза заболевания и обоснованности проведения таргетной терапии бевацизумабом.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – наиболее распространенная форма злокачественной опухоли в Республике Казахстан. Каждый второй пациент нуждается в цитостатической терапии. В течение последнего десятилетия произошли существенные изменения в лечении НМРЛ, благодаря внедрению в практику ряда современных цитостатиков. В отделении изучается эффективность сочетанного применения новых режимов химиотерапии с таргетным препаратом эрбитуксом.

Одним из приоритетных научных направлений института является разработка и внедрение новых технологий проведения иммуно-восстановительной и противоопухолевой иммунотерапии злокачественных опухолей. В результате подобной терапии существенно снизилась частота случаев миелосупрессии вследствие химиотерапии и получено достоверное увеличение длительности безрецидивного периода в среднем на 10 месяцев при раке легкого, а при раке гортани эффект предоперационной химиотерапии повысился на 20%.

Хирургическая служба Казахского НИИ онкологии и радиологии представлена отделениями: отдела опухолей костей и мягких тканей, головы и шеи, детской онкологии, опухолей молочной железы и отдела опухолей легких и средостения, желудочно-кишечного тракта, онкоурологии, онкогинекологии и др.

Использование неоадьювантной химио- и иммунотерапии в лечении опухолей головы и шеи, доставка радиомодификаторов непосредственно в зону облучения позволили улучшить результаты лечения в среднем на 10%. Кроме того, стало возможным проведение органосохраняющих операций у 58,1% больных раком верхней челюсти и у 68,1% пациентов раком полости рта, которые ранее были невозможны.

Опухоли желудочно-кишечного тракта занимают лидирующее положение в структуре онкозаболеваемости в Республике Казахстан. Отде-

лом опухолей желудочно-кишечного тракта внедрена методика лимфодиссекции при хирургическом лечении рака пищевода, желудка, прямой и ободочной кишки. Внедрены протоколы морфологического исследования с учетом выполняемой лимфодиссекции. Доказана эффективность внедренной лимфодиссекции при раке желудка и пищевода. Отдаленные результаты лечения улучшены более чем в 2 раза по сравнению со стандартными операциями без лимфодиссекции.

Начиная с 2002 года, в отделе проведено исследование эффективности комбинированного метода лечения рака пищевода, желудка и прямой кишки с неoadъювантной химио- и химиоиммунотерапией.

Следующим этапом научных исследований отдела онкохирургии ЖКТ (с 2005 года) является оценка эффективности мультимодального подхода к лечению рака пищевода (предоперационная химиолучевая терапия – 3 курса химиотерапии + лучевая терапия СОД=50 Гр). В результате проводимой предоперационной терапии более чем в 20% случаев предоперационной терапии отмечена полная регрессия опухолевого процесса. Получены промежуточные результаты исследования, свидетельствующие о значительном улучшении 3-летней выживаемости в группе мультимодальной терапии.

Начиная с 2005 года, в отделе проводится исследование эффективности периоперативной схемы лечения (неoadъювантная химиотерапия + операция + адъювантная полихимиотерапия) местнораспространенных форм рака желудка. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного подхода к лечению местнораспространенных форм рака желудка.

Основным направлением научной и практической деятельности отделения онкоурологии является совершенствование современных методов диагностики и лечения злокачественных новообразований мочеполовой системы. Особое внимание уделяется разработке и внедрению в практику современных хирургических методов лечения опухолей почки, мочевого пузыря, предстательной железы, яичек и полового члена.

Ежегодно выполняется свыше 200 наиболее сложных операций, относящихся к категории высокоспециализированной медицинской помощи. Более 90% выполняемых операций относятся к 5-7 степени сложности.

В отделении выполняется весь спектр диагностических мероприятий: ангиографические исследования; трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ); трансуретральное ультразвуковое исследование (ТУУЗИ); биопсия почек, предстательной железы под контролем ТРУЗИ; цистоскопия, уретроскопия.

Освоены и внедрены в практику новые виды операций при онкоурологических заболеваниях, которые выполняются в ведущих клиниках мира. Операции, выполняемые при раке почки: радикальная нефрэктомия лимфодиссекцией, адреналэктомией (по показаниям); радикальная нефрэктомия с удалением опухолевого тромба из почечной, нижней полой вены; резекция почки и др.

Операции, выполняемые при инвазивном раке мочевого пузыря: радикальная цистэктомия с различными видами отведения мочи; илеоцистопластика по Хаутманну (Hautmann), Штудеру (Studer); операция Брикера (Bricker); гетеротопический мочевой пузырь; цистэктомия с гемирезекцией простаты с целью сохранения эректильной и копулятивной функции; трансуретральная резекция мочевого пузыря.

Операции, выполняемые при РПЖ: радикальная позадилоная простатэктомия; нервосберегающая радикальная простатэктомия и множество других вмешательств.

Кроме этого, выполняется ряд вмешательств и операций при других заболеваниях органов мочеполовой системы. При распространенных процессах органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства выполняются комбинированные операции, такие как передняя, тотальная экзентерация малого таза, нефрэктомия с резекцией печени, различных отделов кишечника и т.д. По показаниям производятся расширенные забрюшинные лимфодиссекции при раке яичек, расширенные тазовые лимфодиссекции при местно-распространенном раке мочевого пузыря, различные пластические операции.

В отделении онкохирургии легких и средостения выполняются все виды оперативных вмешательств при раке легкого, опухолях трахеи, средостения и плевры. При раке легкого выполняются стандартные, расширенно-комбинированные и реконструктивно-пластические операции: долевые резекции и пневмонэктомии с лимфодиссекцией; долевые резекции и пневмонэктомии с лимфодиссекцией + резекция соседнего органа,

вовлеченного в опухолевый процесс; лоб- и билобэктомии с резекцией и пластикой бронхов, пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи, резекция трахеи (окончатая, трапецевидная и циркулярная). В последнее время в отделении внедряются эндовидеоторакоскопические операции, включающие диагностические манипуляции и удаление периферических образований легкого, а также выполнение двухсторонней медиастинальной лимфодиссекции при раке легкого с использованием эндовидеоторакоскопической техники. Разработаны и внедрены показания к щадящей прецизионной резекции легкого при метастатическом и первичном раке легкого с сопутствующей патологией. Производятся операции при опухолях средостения. При синдроме сдавления верхней полой вены внедрены шунтирующие операции и резекции с использованием сосудистых аллопротезов. Внедрены методы сочетания радикальных операций при немелкоклеточном раке легкого с адьювантной иммунохимиотерапией.

В отделении разработаны и внедрены следующие патенты: способ формирования межбронхиального анастомоза; способ пластики перикарда при его резекциях; способ торакоскопической целомэктомии; методика экстирпации бронхов; способ стимуляции продукции интерлейкина-2 при химиотерапии рака легких; способ лечения рака легкого; устройство и способ биопсии опухоли легкого и средостения; способ стимуляции иммунитета у больных раком легкого; предоперационная ПХТ рака легкого путем рентгеноэндоваскулярной катетеризации бронхиальной артерии и способ маркирования ложа прецизионной резекции легкого при раке.

Отдел онкогинекологии и опухолей молочной железы также активно занимается разработкой реконструктивно-восстановительных операций при раке молочной железы, нервосберегательных радикальных хирургических вмешательств на органах малого таза. Одним из практических достижений является профилактическая направленность деятельности отдела.

В целом, хирургическими отделами Казахского НИИ онкологии и радиологии ежегодно выполняется более 1000 операций, относящихся к категории уникальных и наиболее сложных, причем некоторым из которых нет аналогов на территории стран СНГ.

В КазНИИОиР под руководством академика НАН РК Балмуханова С.Б. впервые внедрена методика внутритуморозного введения радиосенсибилизаторов, которая активно применяется и по настоящее время. Накоплен большой клинический опыт проведения лучевой терапии в условиях полирадиосенсибилизации опухоли. Впервые использовали ультразвуковую компьютерную томографию (УЗКТ) для одновременного определения объема опухоли, выявления ее гипоксических зон с целью направленного введения радиосенсибилизаторов.

Проведена научная работа по изучению роли антиметаболитов в лучевой терапии рака шейки матки. С целью повышения эффективности сочетанной лучевой терапии рака шейки матки разработана и апробирована методика радиосенсибилизации опухоли путем интратуморального введения цитостатиков. Экспериментальным путем (на примере лимфосаркомы Плисса) доказано увеличение повреждаемости опухоли в 4,3 раза при сочетанном воздействии радиации и цитостатиков, что приводит к увеличению эффекта полной регрессии процесса.

Выполнена научно-исследовательская работа по изучению новых подходов радиосенсибилизации в лучевой терапии рака шейки матки. Представлена новая методика радиосенсибилизации местнораспространенных форм рака шейки матки при комбинации малых доз цитостатиков с ингибиторами ЦОГ-2. Качественный и количественный анализ УЗ-данных показал активные изменения структурно-тканевых признаков опухоли: появление зон аваскуляризации, снижение условной плотности опухоли до уровня плотности нормальной ткани, преобладание гиповаскуляризованного кровотока к концу лечения. Показатели трехлетней выживаемости и трехлетней безрецидивной выживаемости больных в основных группах превысили выживаемость больных контрольной группы при стандартном лучевом лечении.

Выполнена большая научно-исследовательская работа по изучению роли электроноакцепторных соединений цитостатиков и АК-2123 в качестве радиосенсибилизирующих средств, повышающих эффективность лучевой терапии.

Использование комплекса антиоксидантов в процессе лучевой терапии и после неё позволило снизить побочные токсические эффекты облуче-

ния у больных, проходивших курсы лучевой терапии и тем самым улучшить качество жизни больных после химиолучевой терапии. Это самым прямым образом отразилось на непосредственных и отдаленных результатах лечения.

Ведутся разработки методов системной и крупнопольной лучевой терапии у больных с костными метастазами рака молочной железы.

В 2008 году в РК зарегистрировано 311 детей со злокачественными новообразованиями (ЗН). Показатель заболеваемости – 8,2 на 100 000 детского населения (Россия – 10,3; Европа – 13,1)

Тактика лечения онкологических детей имеет свои особенности. Комплексное лечение – сочетание хирургического, лучевого и лекарственного методов. Ведущим методом лечения при многих ЗН у детей является химиотерапия в режиме предоперационной, заключающаяся в возможности провести во многих случаях неоперабельную опухоль в операбельную. Хирургическое лечение ЗН у детей сочетает принципы детской хирургии с постулатами онкологии. Вместе с тем имеются существенные особенности, связанные с наличием опухоли, нередко больших размеров, резко изменяющей обычные топографо-анатомические соотношения органов и тканей в области операционного действия.

Выполнение лучевой терапии как компонента комплексного лечения наиболее часто применяются у детей с гемобластомами, опухолями ЦНС, опухолями мягких тканей, кости, нейробластомами и нефробластомами, а также с симптоматической и паллиативной целью.

Дальнейшее развитие Казахского НИИ онкологии и радиологии возможно по основным стра-

тегическим направлениям: укрепление здоровья граждан; повышение эффективности системы здравоохранения и развитие системы кадровых ресурсов и медицинской науки.

В укреплении здоровья граждан деятельность института будет направлена на снижение бремени социально значимых заболеваний, раннее выявление и своевременное лечение онкологических болезней: снижение смертности от онкологических заболеваний и повышение уровня удовлетворенности населения качеством медицинских услуг; увеличение удельного веса больных злокачественными новообразованиями, живущих 5 и более лет и увеличение выявляемости злокачественных новообразований основных визуальных локализаций на ранних (I-II) стадиях; увеличение выявляемости рака молочной железы и шейки матки на ранних (I-II) стадиях; снижение удельного веса случаев расхождения основного клинического и патологоанатомического диагнозов.

В повышении эффективности управления системой здравоохранения Казахским НИИ онкологии и радиологии будет продолжена деятельность по внедрению стандартов качества по уходу и безопасному ведению больного, а также международных стандартов научного менеджмента по повышению качества научных исследований, созданию эффективной системы управления медицинской наукой и ее интеграции с образованием и практическим здравоохранением. Показателями достижения поставленной задачи будут являться: увеличение общего количества выполняемых научных исследований, в том числе грантовых и мультицентровых, увеличение количества полученных патентов и предпатен-

Таблица 4. Прогноз и выживаемость (5-летняя) при ЗН детей с различными нозологическими формами (сравнительная)

Нозологическая форма ЗН (все стадии)	5-летняя выживаемость в различных странах		
	В странах Европы и США (%)	В России	В РК
Опухоли ЦНС	50 – 80%	45 – 70%	50% и более
нефробластома	80% и более	До 80%	60-70%
Опухоли симпатической нервной системы (нейробластома)	40 – 90%	40 – 70%	До 30%
Опухоли костей	50 – 80%	40 – 70%	до 30%
Опухоли мягких тканей и более	60%	40%	
Опухоли глаз	До 60%	31 – 90%	До 60%
Опухоли гениталии	60- 90%	До 70%	До 45%
Неходжкинская лимфома	40 – 80%	До 70%	До 45%
Лимфогранулематоз	50 – 90%	До 70%	До 45%
	90-100%	70-100%	60- 80%

тов, публикаций, в том числе в рецензируемых международных журналах, продолжение обучения научных сотрудников института менеджменту и стандартам научных исследований, внедрение в практическое здравоохранение научных разработок и инновационных технологий.

Одним из немаловажных для Казахского НИИ онкологии и радиологии по значимости является развитие системы кадровых ресурсов и медицинской науки. В этом направлении институт продолжит деятельность в обеспечении онкологической службы квалифицированными кадрами, отвечающими потребностям общества, что включает ряд мероприятий. Это – совершенствование учебных программ подготовки и переподготовки специалистов в онкологии и радиологии, основанных на принципах доказательной медицины. Кроме того, достижение эффективной системы интеграции науки, образования и практики путем создания мультицентровых научных коллективов на базе онкологических кафедр медицинских университетов, трансферта технологий в регионы, создания сети скрининговых центров с головным республиканским скрининговым центром в Казахском НИИ онкологии и радиологии для проведения скрининговых исследований и каскадного обучения специалистов в регионах; а также развитие и совершенствование действующих информационных ресурсов – онкорегистров, по впервые выявленным больным с предраковыми заболеваниями и с раком, а также пролеченных онкологических больных. Необходимо увеличение количества специалистов, направленных на повышение квалификации и переподготовку за рубеж и внутри страны, привлечение специалистов из-за рубежа.

Модернизация парка лучевых аппаратов в РК позволит научному коллективу Казахского НИИ онкологии и радиологии разработать единственную во всем Центрально-Азиатском регионе и Республике Казахстан программу по радиохирургическому лечению рака посредством Киберножа и протонного комплекса.

Внедрение высокотехнологичных методов лечения с применением современных лекарственных препаратов и технологий требуют контроля качества и оценки эффективности проводимого лечения. На современном этапе эталонной оценки эффективности лечения онкологических больных является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Следующим этапом реализации программы модернизации диагностическо-

го оборудования онкологической службы является создание в областных онкологических диспансерах центров, оснащенных современным оборудованием: ПЭТ, КТ, МРТ. Это позволит повысить до уровня мировых стандартов качество и эффективность лечения онкологических больных в Казахстане.

Результаты проводимой научно-практической деятельности по внедряемым программам будут проводиться в тесном сотрудничестве с ведущими специалистами Европы и стран СНГ.

Выводы и рекомендации

За 10 лет произошли заметные изменения в вопросах организации противораковой борьбы в Республике Казахстан. Наиболее важным достижением, отражающим научную, практическую и образовательную деятельность онкологической службы Казахстана является снижение показателя смертности онкологических больных на 13,8% (в 2001 году – 19831 и в 2010 году – 17010).

Это достигнуто путем внедрения европейской модели скрининговых программ по раннему выявлению рака молочной железы и рака шейки матки, новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения онкологических больных, создания канцер-регистра, мониторинговой связи с региональными онкологическими учреждениями, программ подготовки и переподготовки специалистов всех звеньев онкологической службы Казахстана специалистами Казахского НИИ онкологии и радиологии, а также специалистами из СНГ и дальнего зарубежья.

Несомненным достижением за этот период является увеличение числа больных, выявленных на ранних стадиях опухолевого процесса (I-II стадия) с 31 до 47%.

Результатом реализации Государственной программы реформирования и развития здравоохранения РК на 2005-2010 годы является формирование принципиально новых механизмов регулирования деятельности онкологической службы Казахстана, которое сопровождалось ростом контингента онкологических больных на 23,0% (в 2001 году 106841 пациентов, в 2010 году – 138823 больных). Это больные со злокачественными новообразованиями, состоящие на учете в онкологических учреждениях страны, что характеризует положительные тенденции онкоситуации в Казахстане. Большую роль в этом сыграло использование управляемых противораковых факторов

риска, профилактических осмотров целевых групп и внедрение новых технологий в диагностике и лечении злокачественных новообразований.

Анализ результатов позволил установить достоверную стабилизацию онкозаболеваемости в Республике Казахстан – 29057 больных со злокачественными новообразованиями в 2001 году. Динамика ежегодной выявляемости первично зарегистрированных онкологических больных за последние 10 лет приблизительно одинаковая, в 2010 году этот показатель составил 29071 первично зарегистрированных больных со злокачественными новообразованиями.

С 2008 года Казахский НИИ онкологии и радиологии в тесном сотрудничестве с Министерством здравоохранения РК проводит работу по внедрению двух Национальных скрининговых программ по раннему выявлению рака шейки матки и рака молочной железы. Цитологический скрининг рака шейки матки с использованием метода Папаниколау и маммографический скрининг рака молочной железы позволили выявить 2000 случаев рака молочной железы и почти 500 случаев рака шейки матки, большинство из которых на ранней стадии, предупредить развитие рака шейки матки у около 8000 женщин из группы риска с различными предраковыми заболеваниями.

Радиологическим советом института онкологии и радиологии разработан проект концепции по модернизации парка лучевых аппаратов и диагностического оборудования всех онкологических учреждений страны в рамках стратегии индустриально-инновационного развития Республики Казахстан.

Концепция включает поэтапное оснащение всех областных онкологических диспансеров современными высокотехнологическим линейными ускорителями, осуществляющими лучевое лечение по новейшим программам.

Одним из современных научных направлений в лечении онкологических больных в настоящее время является применение методик конформной и интенсивной модуляции лучевой терапии. Проводятся исследования, посвященные изучению их эффективности в самостоятельном режиме или в сочетании с химиотерапией, гормонотерапией, бисфосфонаттерапией при раке пищевода, предстательной железы, мочевого пузыря и злокачественных глиомах головного мозга, доказана их непосредственная высокая эффектив-

ность при минимальном количестве лучевых реакций и осложнений.

Стремительное развитие химиотерапии за последние 10 лет привело к тому, что в клиническую практику вошли принципиально новые противоопухолевые препараты. Разработка новых терапевтических режимов на основе цитостатиков последнего поколения изменила возможности лечения опухолевых заболеваний. Приобретение химиопрепаратов проводится по государственной программе с ежегодным увеличением финансирования. Благодаря этому, стало возможным приобретение помимо базовых препаратов, новых таргетных, нацеленных на опухоль. Этому предшествовала большая подготовительная работа по открытию в каждом регионе страны специализированных иммуногистохимических лабораторий с целью определения чувствительности к данным препаратам. В 2009 году список приобретаемых цитостатиков состоял более чем из 60 наименований.

С 2011 года фармацевтический рынок Казахстана пополнится новыми современными таргетными препаратами «последнего поколения».

Казахский НИИ онкологии и радиологии оказывает высокоспециализированную и специализированную медицинскую помощь онкологическим больным согласно единым протоколам диагностики и лечения злокачественных новообразований, разработанных специалистами института на основе рекомендаций европейских и американских школ онкологии для всей онкологической службы Казахстана.

В рамках реализации научно-технической программы «Разработка научно-обоснованных предложений по совершенствованию диагностики и лечения онкологических заболеваний основных локализаций» на 2009-2011годы внедряются в научную практику института стандарты международного научного менеджмента, формируются мультицентровые научные коллективы. За 2010 год выполнено 3 международных грантовых исследования по линии МАГАТЭ совместно с Институтом Ядерной физики.

На базе института создан образовательный научно-практический кластер, который систематически проводит подготовку и переподготовку специалистов для практического здравоохранения, обеспечивает подготовку научных кадров, совершенствует учебные программы по подготовке специалистов на основах доказательной медицины.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

академик НАН РК, профессор *Т.А. МУМИНОВ***1. Современное состояние, тенденции развития мировой и отечественной науки**

В настоящее время по прежнему остается актуальным доклад ВОЗ с прогнозом до 2020 года о дальнейшем росте числа больных с острыми и хроническими заболеваниями легких с увеличением социального бремени (DALY).

В структуре заболеваемости болезни органов дыхания (БОД) занимают в Казахстане первое место [1]. Клинико-эпидемиологические исследования, официальные статистические данные показывают, что в республике Казахстан заболеваемость по болезням органов дыхания за последние годы не снижается и находится примерно на одном и том же уровне (Табл. 1).

Таблица 1. **Заболеваемость болезнями органов дыхания в РК на 100 000 населения 2008-2009 гг.**

	2008	2009
Пневмония	529,1	613,7
ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких)	338,3	363,4
Бронхиальная астма	37,0	40,1

Смертность от БОД не уменьшается и составила за 2009 г. 48,52 на 100 тыс. населения (плюс 12,5 от туберкулеза, Табл. 2, 3). По причине смерти населения среди всех классов заболеваний БОД занимают 4-е место. Смертность от БОД составила 10% от всех причин смерти. Особую тревогу вызывает то, что смертность от БОД наблюдается у лиц трудоспособного возраста до 50 лет (57%). В структуре инвалидности вследствие болезней внутренних органов, хронические заболевания легких занимают второе место. До 50% признанных инвалидами нуждаются в проведении реабилитационных мероприятий. Вопрос восстановления их трудоспособности остается открытым. В результате удельный вес лиц, признанных трудоспособными при повторном освидетельствовании, не превышает 3%.

Таблица 2. **Смертность от болезней органов дыхания в РК на 100 000 населения 2008-2009 гг.**

2008	2009
49,5	48,52

Таблица 3. **Заболеваемость и смертность от туберкулеза органов дыхания в РК на 100 000 населения 2008-2009 гг.**

	2008	2009
Заболеваемость	125,5	105,3
Смертность	16,9	12,9

Приведенные официальные данные свидетельствуют о большом медицинском и социальном значении для страны патологии органов дыхания. Причинами плачевной ситуации являются изменения факторов окружающей среды, связанные с загазованностью, загрязненностью атмосферного воздуха, сложными социально-экономическими условиями. Анализ статистических данных выявил целый ряд недостатков, которые оказывают существенную роль в снижении качества медицинской помощи больным с БОД.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ровно год назад – 11 июня 2009 года, когда было зарегистрировано более 28 тысяч лабораторно подтвержденных случаев гриппа нового штамма А/Н1N1 в 74 странах, включая 144 случая со смертельным исходом, объявила о наступлении пандемии гриппа, и уровень угрозы был поднят до самой высокой – шестой фазы. Пандемия стала своеобразной лакмусовой бумажкой оценки состояния пульмонологической науки и практики.

Достаточно часто возникала проблема по лечению больных, у которых болезнь протекала в тяжелой форме. У части населения, например, с избыточной массой тела, у беременных женщин грипп приобретал характер агрессивной вирусной инфекции и приводил к очень серьезным осложнениям, которые в своей профессиональной деятельности называются респираторный дистресс синдром, иначе говоря, шок легкого.

Эпидемия нового гриппа в 2009-2010 годах обнажила существующие в системе здравоохранения проблемы, такие, например, как низкая квалификация медперсонала. Несмотря на закупку дополнительные оборудования для интенсивной терапии, врачи оказались не готовы лечить больных с тяжелыми формами гриппа.

По итогам эпидсезона 2009-2010 годов почти 80% регистрируемого гриппа относились к подтипу А/Н1N1.

Анализ пандемий гриппа на протяжении 20-го века свидетельствует, что появлявшиеся вновь вирусы гриппа циркулируют среди населения от 10 до 40 лет. Новый вирус А/Н1N1/09 за короткий срок (с апреля 2009 года) распространился по всему миру, укоренился в человеческой популяции и занял доминирующее место в структуре заболеваемости гриппом.

Учитывая этот факт, ВОЗ рекомендовала включить в состав противогриппозных вакцин в эпидсезон 2010-2011 гг. наряду со штаммами обычного гриппа и штамм против нового вируса.

Пандемия нового гриппа преподнесла хороший урок. С одной стороны, обнажились самые слабые стороны систем здравоохранения, а с другой – появились возможности для продвижения и создания новых препаратов, а также подходов к лечению больных.

Мероприятия, проводимые в последние годы органами и учреждениями здравоохранения, по оказанию медицинской помощи больным с заболеваниями органов дыхания недостаточно эффективны. В организации и оказании помощи пульмонологическим больным имеются недостатки и нерешенные вопросы.

Лечебно-диагностические учреждения недостаточно оснащены современной диагностической аппаратурой (компьютерные спирографы, пульсоксиметры, бронхоскопы и т.д.). Медленно внедряются микробиологические, иммунологические, цитологические, аллергологические методы диагностики. Лечение и обследование больных с болезнями органов дыхания не всегда соответствуют современным требованиям. Не в полной мере используются возможности реабилитации больных с заболеваниями бронхолегочной системы, что способствует хроническому течению заболевания.

В стране отсутствует целостная и последовательная система профилактики БОД как среди здорового, так и в группах риска. Приоритет-

ной задачей отечественного здравоохранения следует считать разработку и внедрение научно обоснованных конкретных мероприятий в области первичной, вторичной и третичной профилактики БОД.

Требуют совершенствования подходы к организации медицинской помощи больным БОД на всех этапах организации ее оказания, включая скорую медицинскую помощь, амбулаторное и стационарное звено, систему специализированных санаториев.

Все вышеперечисленные факторы приводят к запоздалой диагностике, неадекватной терапии и неэффективности реабилитационных мероприятий с заболеваниями органов дыхания, к развитию осложнений, учащению госпитализаций, увеличению числа временной нетрудоспособности, прогрессированию заболеваний, стойкой утрате трудоспособности и сокращению продолжительности легких и, как следствие, к росту государственных расходов.

Изменить ситуацию к лучшему могут лишь специализированные центры современного, точнее мирового уровня, каким должен стать Респираторный Центр. К сожалению, до сих пор в республике нет научно-методического, лечебно-диагностического пульмонологического центра [в соседних государствах (Узбекистан, Россия) имеются и институты, и пульмонологические государственные центры].

В условиях минимального финансирования стационаров необходимо обсуждать вопрос об организационной и идеологической координации усилий. С учетом развития пульмонологической науки приоритетным в решении вопроса акцент должен быть сделан на формирование поликлинической пульмонологической помощи, дневных стационаров и т.д. Создание материально-технической базы, включающей в себя дорогостоящие оборудования и реализацию научных программ, позволит оздоровить подрастающее поколение, снизит инвалидизацию, улучшит здоровье жителей нашего государства.

Организация и эффективная работа Респираторного Центра, направленного на борьбу с БОД, должна привести к существенному развитию пульмонологической науки, снижению заболеваемости, смертности населения республики, а также способствовать значительному улучшению состояния здоровья населения, продлению их трудовой активности. При выполнении вышеука-

занных условий ученые Казахстана станут полноправными членами пульмонологического сообщества, которые решают нижеперечисленные приоритетные задачи [2]:

1. Интегральный подход к лечению хронических респираторных болезней
2. Новые молекулярные аспекты при воспалительных и инфекционных болезнях легких
3. Проблемы дыхания во сне
4. Неинвазивные методы вентиляции при острых нарушениях дыхания
5. Лечение бактериальных инфекций легких и бронхов
6. Питание и астма
7. Лечение кислородом в домашних условиях
8. Астма и спорт
9. Обострения астмы и ХОБЛ – новые подходы
10. Лечение астмы через нормализацию дыхания
11. Рак легких, прогресс после лечения препаратами первого ряда
12. Питание и рак легких
13. Приоритетные вопросы дыхательных инфекций у детей и взрослых [3-5]

В развитие указанных выше проблем, следует более подробно остановиться на следующих долгосрочных научных задачах.

1. Эпидемиологические исследования по распространенности основных групп острых и хронических заболеваний органов дыхания по стандартам ERS. Эти данные могут стать основой для стратегии первичной, вторичной и третичной профилактики легочных заболеваний. Для эпидемиологических исследований используют

- скрининг респираторной функции в различных популяциях.
- опросники (St George's Respiratory Questionnaire, WHOQOL и др.)
- исследования проводят среди и больных и здоровых лиц [6].

2. Эпидемиологические исследования по распространенности табакокурения и создание программ по борьбе с табакокурением. Борьба с табакокурением активно ведется последние 15 лет в США и странах Европы и показала конкретные результаты по снижению частоты курения среди населения развитых стран. Исследования по эффективности того или иного метода, снижающего табачную зависимость, показыва-

ют разноречивые факты. Так, заместительная терапия никотинсодержащими препаратами и различными их формами (пластырь, таблетки, спреи и др.) показала хорошие результаты снижения табачной зависимости. Проведенные же исследования в Нью-Йорке свидетельствуют о более высокой эффективности запрещающих мер по сравнению с заместительной терапией. Анализ литературы показал, что для достижения цели необходимы комплексные меры: поддержка правительства, увеличение налогообложения и цен на табачные изделия, всеобщая запрещающая реклама, запрет курения на рабочих местах, графические предупреждающие лейблы, публичные информационные компании. В конференциях «Европа без курения» участвовали представители общественности, работодатели, лидеры торговых объединений, политики, работники здравоохранения, врачи, которые желают сделать свои страны некурящими. В литературе обсуждаются результаты программ с табакокурением в Норвегии, Швеции [2].

3. Изучение синдрома одышки (эпидемиология, патофизиология, клиническая интерпретация), гипоксии, хронической дыхательной недостаточности ХДН). Золотым стандартом диагностики ХДН является газовый анализ артериальной крови. Большое значение в настоящее время придается оценке функции дыхательных мышц. Наиболее простыми методами являются оценка максимального инспираторного и экспираторного давлений в полости рта. Оценка активности дыхательного центра сложна. Анализируется терапия бета2-агонистами и антихолинэргическими препаратами, кислородотерапия при ХСН, особенности ведения на дому, длительной домашней вентиляции легких [7-9].

4. Изучение эпидемиологии, диагностики, лечения ХОБЛ и ее системных проявлений: снижение мышечной массы, дисплазия соединительной ткани, остеопороз, усталость респираторных мышц, усугубляющих одышку. Данные состояния, не являясь ведущими в клинической картине, значительно влияют на прогноз заболевания, качество жизни больных и смертность. Исследования проводят по индексу массы тела, параметрам спирографии, морфометрии дыхательных мышц и др. Разработка методов коррекции этих нарушений имеет важную роль в комплексном лечении ХОБЛ, например, методики тренировки

инспираторных мышц в комплексном лечении ХОБЛ. Созданы приборы, ведется работа по их усовершенствованию и внедрению для лечения пациентов с ХОБЛ. Результаты показали, что тренировка инспираторных мышц с помощью специальных дыхательных приборов позволяет повысить физическую толерантность, уменьшить одышку, и, возможно, повысить качество жизни. Обсуждается, бывает ли ХОБЛ у детей [2-4,10-11].

5. Эпидемиология бактериальных вирусных и грибковых легочных инфекций обогатилась методами молекулярно-генетической диагностики, что в значительной мере повысила её эффективность и оперативность [12].

6. Продолжается изучение роли нарушений клеточного и гуморального иммунитета, роли цитокинов в патогенезе болезней органов дыхания, антиоксидантной, антипротеазной активности биологических сред и клеток организма. Методы коррекции этих нарушений. Иммунопрофилактика, в том числе для беременных, детей, пожилых, организованного коллектива, лиц с иммунодефицитом. Обсуждается эффективность и безопасность применения анти-иммуноглобулин Е моноклональных антител (омализумаб) в комплексной терапии тяжелой аллергической астмы и ХОБЛ. В последнее время начали применять ингаляции аллергеном, введение вакцины с помощью ингаляторов у больных астмой, аллергическим ринитом. Стоимость иммунотерапии высокая по сравнению с другой медикаментозной терапией. Однако у больных с тяжелой, плохо контролируемой астмой, с плохим ответом на терапию данный способ может стать методом выбора. Интерес представляет оценка нейтрофильного апоптоза в индуцированной мокроте при ХОБЛ и др. патологиях [13-17].

7. Изучается риск развития и сочетания с сердечно-сосудистой патологией при заболеваниях бронхолегочной патологии [18].

8. По-прежнему актуальны вопросы легочной гипертензии. Американское торакальное общество разработало и опубликовало документ по диагностике, ведению больных с легочной артериальной гипертензией, практические рекомендации. В документе совещены научно доказанные аспекты диагностики и лечения легочной артериальной гипертензией с позиции всестороннего мультидисциплинарного подхода. Первичная легочная гипертензия, описанная впервые 100 лет на-

зад Ромбергом, вызывает большой интерес у специалистов в последнее время, так как имеет быстрое прогрессивное течение. Перспективны направления, изучающие генетические факторы риска первичной легочной гипертензии, формирование легочной гипертензии у больных ХОБЛ. Изучаются эффективность, безопасность и влияние на легочное кровообращение лекарств: антагонист ET_A -селективных рецепторов эндотелия (ambrisentan), ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 [2,11,16, 19].

9. Изучение состояния сосудистого эндотелия при заболеваниях легких. Выявленные нарушения вазорегулирующей активности сосудистой стенки и взаимосвязи с сопутствующими патологиями (ИБС, АГ) требуют дальнейшего изучения [16, 18-20].

10. Намечилась тенденция по стандартизации и унификации исследований функции дыхания, включающие следующие пункты: общая диагностическая ценность измерения функции легких, стандартизация спирометрии, стандартизация измерения легочных объемов, стандартизация измерения оксида углерода, диффузионной способности легких, стратегия интерпретации легочных тестов, алгоритмы. Анализируются технические аспекты и ограничения различных методов измерения тех или иных тестов, вопросы терминологии, например, считается вместо DLCO употребление "transfer factor" [2,16,21].

11. Как было отмечено выше, бронхиальная астма – одна из распространенных патологий. Невзирая на успехи в изучении механизмов развития астмы, сохраняется тенденция увеличения ее тяжелых форм. Большое количество публикаций посвящено вопросам диагностики, лечения тяжелой бронхиальной астмы, поиску ее биохимических, генетических маркеров дифференциальной диагностике. Одной из причин, имитирующих приступ астмы, является дисфункция голосовых складок. Неправильная аддукция голосовых складок во время дыхания ведет к дыхательной обструкции различной степени, часто имитирующих приступ астмы, ее плохо контролируемые формы. Вопрос эпидемиологии, наличия данной патологии у больных с обструкцией нижних дыхательных путей или без нее, патофизиологические механизмы развития не изучены [2,6,16].

12. Профессиональная астма – изучаются патогенетические основы с участием генетических факторов [2,6,21].

13. Дискутируется роль инфекции при бронхиальной астме и применение антибактериальных препаратов, включая потенциально новую терапевтическую стратегию для уменьшения смертности от приступов астмы [6,16,21,22-24].

14. Разработка реабилитационных программ и их экономическая эффективность при БА, ХОБЛ, пневмониях, ИЗЛ (интерстициальные заболевания легких), после легочных резекций [2,16].

15. Продолжается работа по созданию и совершенствованию образовательных программ для пульмонологических больных (БА, ХОБЛ, муковисцидоз, ИЗЛ и др.) [2]

16. По-прежнему актуальны вопросы способов кортикостероидной терапии, лекарственных средств на основе обратных антагонистов H_1 – рецепторов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов при астме и ХОБЛ. Проведение фармакологических исследований с целью оптимизации применения лекарственных средств в респираторной медицине [25-28].

17. Вакцинопрофилактика острых и обострений хронических заболеваний легких, вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний у здоровых лиц и в группах риска. Обсуждается применение пневмококковой вакцины в профилактике пневмонии, ХОБЛ [2].

18. Мировой опыт убеждает, что успешное лечение и профилактика широко распространенных хронических заболеваний более эффективно реализуется при двух условиях: при наличии научно обоснованной и доступной для здравоохранения программ и строгом соблюдении выполнении рекомендаций этих программ. Однако на сегодняшний день реальная практика такова, что, например, больных ХОБЛ наблюдают в общетерапевтическом стационаре, амбулаторно – врач-терапевт. В связи с этим возникает вопрос, всегда ли соответствует принятым стандартам такое лечение? Анализ качества диагностики и лечения ХОБЛ, проведенные российскими учеными. Показал сомнительные результаты диагностики ХОБЛ, и низкий уровень лечения. В связи с этим возникает необходимость создания пульмонологической службы, стационаров, научных центров [2,6,21].

19. Информационный анализ является проблемой, широко изучаемой в мировой медицине. Прогностические исследования при бронхиальной астме, ХОБЛ др. с использованием математических методов: предсказание обострений,

госпитализаций, риска развития БА, моделирование возможной смертности, экономических расходов, создание экономической модели на основе анализа стоимость-эффективность для выработки различных стратегий при БА. Создание информационных моделей, вопросы методологии математической оценки риска и прогноза развития болезней органов дыхания нуждаются в дальнейшем изучении. Решение данной проблемы позволит аргументировано строить профилактику на тот момент, когда клинико-лабораторная диагностика еще затруднительна, а профилактические мероприятия могут иметь решающее значение, или осуществить адекватную терапию, позволяющую предотвратить прогрессирование болезни. Разработка информационных клиничко-прогностических формализованных моделей позволяет изучить характер и степень взаимодействия наследственных факторов, факторов окружающей среды, образа жизни на риск развития, клинические проявления, особенности течения, разработка программ первичной и вторичной профилактики и оценить эффективность проводимой терапии [2,16,21].

20. Торакальная хирургия настаивает на расширении показаний к операции по коррекции дыхательной недостаточности у больных с ХОБЛ, эмфиземой легких; проведение сочетанных операций с одновременным улучшением кровоснабжения сердца (аортокоронарное шунтирование). Комбинированное лечение (медикаментозное и хирургическое) опухолевых стенозов трахеи и главных бронхов. Разработка и расширение показаний к использованию «мини-инвазивной диагностики» и видеоторакоскопических операций при заболеваниях легких и средостения, поиск путей и реализации трансплантации легких. Трансплантология остается наиболее сложной и вместе с тем многообещающей сферой научной и клинической пульмонологии. Эмфизема легких, особенно её тяжелые формы, является сферой применения указанного хирургического метода [29].

Решение вопросов трансплантологии является междисциплинарной проблемой и проверкой на качество работы и взаимодействия специалистов лечебного учреждения. На сегодняшний день в России выполнены две пересадки легких и одна пересадка трахеи.

Операция представляет собой очень сложный комплекс мероприятий. В данном случае очень

важен период подготовки пациента и его последующая реабилитация. Но не менее сложным и ответственным является подготовка донора. Общий алгоритм мероприятий был подробно рассмотрен на конкретном примере. Сегодня это уже история проведенной в России первой операции, которая положила начало новым возможностям, открывшимся перед российской медициной. Успешная операция и дальнейшее ведение пациентки выполнены под руководством академика РАМН, профессора А. Г. Чучалина.

Пациентка (врач по специальности) страдала тяжелой хронической обструктивной болезнью легких, функционировало только 18% органа. Операцию готовились провести в Санкт-Петербурге. Для того чтобы учесть все возможные нюансы, прошло около 50 семинаров, в которых приняли участие неврологи, пульмонологи, кардиохирург, юрист, специалист по лабораторной диагностике, анестезиологи-реаниматологи и другие специалисты [29-30].

Трансплантология — это драматическая медицина и юридический аспект здесь имеет большое значение. Была решена этическая проблема: консилиум врачей определил, что человек может стать донором, шансов на выживание у него уже не было. В операции вместе с российскими хирургами принимал участие руководитель школ Европейского респираторного общества, руководитель хирургической клиники г. Страсбурга (Франция), профессор Жильбер Массард, который является специалистом высочайшего класса. После операции, которая длилась четыре часа, доктора перешли в режим реабилитации пациента. Этот этап характеризуется диагностикой первичной дисфункции респираторной и сердечно-сосудистой систем, анализом функционирования органов и многих других параметров.

Трансплантация органов и тканей — это не только высочайший уровень профессионализма врачей, но и вершина организации и взаимодействия специалистов различного профиля для решения сложнейших задач медицины. Именно в трансплантологии чрезвычайно важно стремление к внедрению инновационных технологий, а также анализ национального и международного опыта.

Отдельно необходимо остановиться на разделах, связанных с последними достижениями фундаментальных наук.

1.1. Нанотехнологии, протеомика и генетические исследования в пульмонологии.

Протеомика имеет целью изучение структуры белка, его роли в биологической системе для получения информации об экспрессии белка и его функции.

Протеономический анализ облегчает нахождение биомаркеров для диагностики заболевания, оценки его тяжести и активности, эффективности лечения, изыскания новых мишеней для лекарственных препаратов. Протеомика и нанотехнологии продвинули наше представление о биологии клеток легких, механизмах патогенеза астмы, муковисцидоза, рака легких, острого повреждения легких, саркоидоза. В настоящее время речь идет о системном биологическом подходе в организации и анализе данных, касающихся легочной протеомики, интерактомики (взаимодействие белков), геномики, транскриптомики, метаболомики, гликомики и регуляторных РНК [31-33].

Важное место в пульмонологии занимает учение о наночастицах. Микрочастицы окружающей среды оказывают повреждающее действие на легочную ткань через стимуляцию воспалительных процессов. Одним из механизмов является оксидативный стресс. Микрочастицы могут являться своеобразным адъювант фактором в запуске аллергических процессов. Сейчас указанные выше процессы переходят на наноуровень в связи с развитием соответствующих технологий с включением цитокин/хемокиновых механизмов, экспрессией адгезивных молекул. Искусственные наночастицы вносят свой вклад в распространение астмы и других заболеваний легких. Наряду с этим, наночастицы, благодаря их уникальным физико-химическим свойствам, могут быть использованы в пульмонологии для улучшения разрешающей способности диагностического оборудования и как наноносители лекарственных препаратов. Вместе с тем указанные выше свойства могут повредить легочную ткань, поскольку наночастицы легко проходят через барьеры дыхательной системы и системы кровообращения. Наночастицы быстро поглощаются альвеолярными клетками и при соответствующих условиях оказывают токсическое действие, давая начало цепной реакции разрушения легочной ткани [33-37].

Сообщают о цитопротективном и заживляющем эффектах наночастиц серебра, механизм которых неизвестен. Показано, что повышение IL-4,5,13 в пораженных клетках блокируется ингаляционным введением наночастиц серебра. Не исключен и антиоксидантный эффект от воздействия указанного агента [35].

Получило развитие микрохирургия с использованием атомной микроскопии с применением наноигл. Последняя позволяет изучать строение клеток без повреждения их структур, к примеру, иглы могут быть введены непосредственно в ядро клетки [31].

Фемтосекундные лазерные вибраторы могут быть использованы для микрохирургии в нанодиапазонах, вплоть до отключения отдельных органелл.

Одно из перспективных направлений нанотехнологий – создание искусственных тканей, где наноматериал используется в качестве подложки.

Как было отмечено выше, нанотехнологии позволяют визуализировать наноструктуры, выявлять наномаркеры опухолевых клеток. Нанолечения преодолевают гистогематические и клеточно-мембранные барьеры. Вирусная нанотерапия позволяет использовать комплексы наночастиц с вирусами для лечения опухолей легких. Они же открывают новые возможности для разработки эффективных противовирусных вакцин через повышение их иммуногенности. Поскольку нанотехнологии обеспечивают медицину материалами наноразмеров, новой парадигмой фармакотерапии легочных болезней является способность инкорпорировать лекарства в наносистему и доставлять их в клетки-мишени, опухоли-мишени, ткани-мишени, органы-мишени. Точность доставки препаратов в значительной мере снижает побочные эффекты лекарственных средств [31,36].

Генетическая предрасположенность к заболеваниям легких – еще одна интенсивно разрабатываемая область исследований в пульмонологии.

С помощью т.н. пермутационного теста изучали генетические факторы, определяющие заболевания раком легких и выявили тесную связь хромосомных локусов 6q23-25 и вероятную значимость связи с локусом 12q24 у больных с вышеуказанной патологией.

Сформирован широкомасштабный консорциум для геномассоциированных механизмов па-

тогенеза бронхиальной астмы (164 коллаборатора) во главе с Imperial college, London, Национальным институтом сердца и легких, Англия [6,37].

Выявлены значимые ассоциации между бронхиальной астмой и следующими формами одиночного нуклеотидного полиморфизма:

1) RS 3771166 на 2-ой хромосоме со влечением IL-1RL1/ IL18R1

2) RS 9273349 на хромосоме 6 со влечением HLA-DQ

3) RS 1342326 на хромосоме 9, с вовлечением IL33

4) RS 744910 на хромосоме 15 в SMAD3

5) RS 2284033 на хромосоме 22 в IL2RB

Ассоциация с ORMDL3/GSDMB локусом на хромосоме 17q21 была специфична для начала астмы в детстве. Только локус HLA-DR показал значительную связь с высокой концентрацией IgE в сыворотке крови.

Другие генетические маркеры и их полиморфизм, в частности, цитохромы р450, глутатион-S-трансферазы и N-ацетилтрансферазы изучаются в плане предрасположенности к раку легкого [38-42].

При ХОБЛ с этой же целью изучается полиморфизм витамин Д связывающего белка (VDBP). Гомозиготный вариант VDBP-1F был найден в достоверно высоком проценте случаев, в то время как гомозиготный вариант в виде VDBP-2 встречается в меньшем проценте случаев (данные по китайской популяции).

Подобные исследования проведены среди казахов, больных туберкулезом легких. Туберкулез легких – это высокополигенное заболевание [43]. Полигены обладают умеренным индивидуальным эффектом. Редко обнаруживаются «главные гены». Эти «главные гены» имеют самый высокий уровень изменчивости в сравнении с большинством других.

При изучении указанных генов существенны межпопуляционные различия по частотам аллельных генов подверженности и их комбинациям. Полиморфизмы изучаемых генов вносят вклад как в предрасположенность к туберкулезу легких, так и в формирование его клинической картины.

В табл. 4 указаны гены-кандидаты подверженности к туберкулезу легких.

Таблица 4. Гены-кандидаты подверженности к туберкулезу

Ген	MIM	Хромосомная локализация	Название белка	Роль в антимикобактериальном иммунитете
<i>NRAMP1</i>	600266	2q35	Макрофагальный белок, ассоциированный с естественной резистентностью	Транспорт двухвалентных ионов металлов, по давлению внутриклеточного роста микобактерий
<i>VDR</i>	601769	12q12-q14	Рецептор к витамину D	Стимуляция клеточного звена иммунитета, усиление продукции иммуноглобулинов и синтеза цитокинов
<i>MBL</i>	154545	10q11.2-q21	Маннозо-связывающий лектин	Опсонизация бактериальных антигенов, активация системы комплемента
<i>NOS2A</i>	163730	17cen-q11.2	Индукцибельная синтаза оксида азота	Синтез реактивных соединений азота, оказывающих бактерицидный эффект
<i>IL1B</i>	147720	2q14	Интерлейкин -1	Провоспалительный ответ, стимуляция клеточного звена иммунитета
<i>IL1RN</i>	147679	2q14.2	Антагонист рецептора к интерлейкину -1	Взаимодействие с рецептором к IL-1, и ингибирование провоспалительного ответа

В Казахстане были изучены полиморфизм генов *NRAMP1*(*SLC11A1*)-D543N; *IL1-C*+3953T;*IL1RN-VNTR* у больных туберкулезом легких, и у больных с туберкулезом легких в сочетании с гепатитом В и С [43].

Аллель N полиморфного локуса *NRAMP1*-D543N чаще встречается в группе контроля (ODDS_Ratio=0,246, C.I.= [0,099-0,607], $\chi^2=10.55$, $p=0,00116$). Указанный выше аллель проявил себя как протективный фактор при заболевании туберкулезом (рис. 1, 2).

По полиморфным локусам *IL1RN-VNTR* и *IL1B-C*+3953T различий в частотах между контрольной и опытной группами выявлено не было.

Проанализированы полиморфизм *TLR2* (toll-like -рецепторов) и подверженности астме в китайской популяции. Обнаружено, что обладатели *TLR2* (RS 7656411TT) варианта гомозиготной аллелей меньше подвержены астме.

Рассматривается роль генетических вариантов генов, ответственных за воспалительную реакцию у больных с мелкоклеточным раком легких в токсической реакции, вызванной радиационной терапией. В частности, при эзофагинитах риск токсической реакции возрастал у обла-

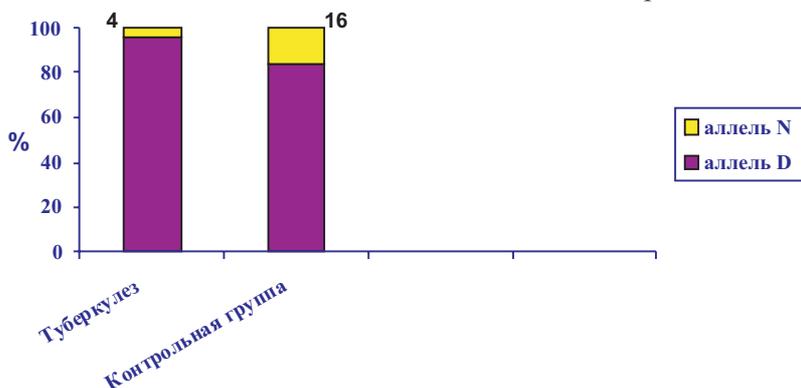
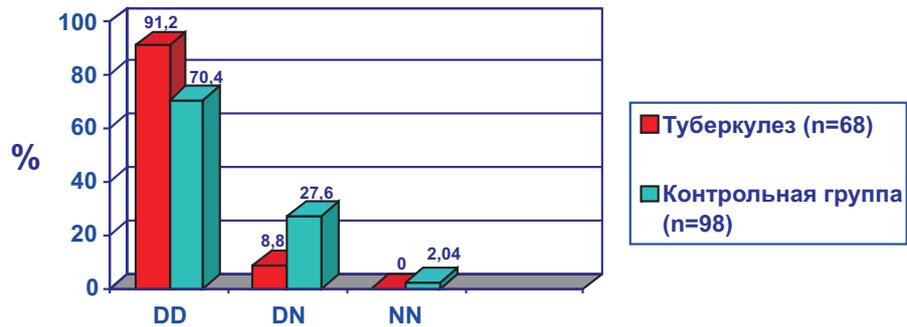


Рис. 1. Частота встречаемости аллелей полиморфного локуса D543N гена *NRAMP1* у больных туберкулезом легких и в контроле

Рис.2. Частота различных генотипов NRAMP1 (D543N) у больных туберкулезом легких и в контроле (* - $p < 0,05$)



дателей вариантов RTGS2: RS 20417, RS5275, RS689470. Риск пневмонитов у обладателей ряда вариантов генов ILA, IL8, TNF, MIF, TNFRSF18, которые, как известно, обладают противовоспалительным эффектом[40-41].

1.2. Современные проблемы детской пульмонологии.

В современных условиях нозологический диагноз формулируется по «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» X пересмотра (МКБ-X). Заболевания бронхолегочной системы представлены как в классе «Болезни органов дыхания», так и в ряде других разделов этой классификации.

Патология легких у детей имеет свои обусловленные возрастом характерные черты. Чрезвычайно актуальна проблема бронхолегочных заболеваний у новорожденных. Большое внимание необходимо уделить респираторному дистресс-синдрому, обусловленному различными поражениями легких (гиалиновые мембраны, ателектазы легких, отечно-геморрагический синдром, массивные аспирации, внутриутробные пневмонии). В патогенезе поражений легких у новорожденных, особенно недоношенных, особое значение имеют незрелость бронхолегочных структур, недостаточность сурфактанта, метаболические нарушения.

Важную роль играет бронхолегочная дисплазия, возникающая в результате повреждения легочной ткани, в частности, при осложнениях искусственной вентиляции легких (баротравма, повышенные концентрации кислорода). У таких детей к 3-4 годам нередко возникают рецидивирующие и хронические болезни легких. Следовательно, бронхолегочная дисплазия – проблема не только неонатологии.

Одна из важнейших проблем пульмонологии

детского возраста – пневмония. Возбудители ее, как известно, многообразны. В X «Международной статистической квалификации» пневмония кодируется по ее этиологии.

Использование антимикробных средств с учетом чувствительности к ним возбудителей пневмонии требует хорошо оснащенных бактериологических лабораторий.

Большие перспективы в педиатрии открывает клиническая фармакология, ставящая лекарственную терапию на научную основу. Исследование закономерностей всасывания, распределения, метаболизма антибиотических препаратов в организме сделало возможным математически моделировать фармакокинетику антибиотиков. Учет фармакокинетики позволяет поддерживать концентрацию препарата на заданном уровне, свести до минимума его побочные эффекты и таким образом оптимизировать режимы антибиотикотерапии.

Проблема пневмонии у детей – общепедиатрическая. Предупреждение, диагностика и лечение хронических болезней легких – проблема собственно пульмонологии, как специализированной клинической дисциплины. Хроническая патология легких у детей включает следующие группы заболеваний:

- инфекционно-воспалительные болезни легких;
- врожденные пороки развития бронхолегочной системы;
- наследственные болезни легких;
- поражения легких при других наследственных заболеваниях;
- аллергические болезни легких.

Многие вопросы, касающиеся хронических заболеваний легких у детей, остаются дискуссионными. Это, прежде всего, проблемы хронической пневмонии и хронического бронхита. В педиатрической клинике на протяжении последних десятилетий широко использовался диагноз «хро-

ническая пневмония». Это понятие имело широкое толкование и, по существу, поглотило другие формы хронических воспалительных заболеваний легких. В настоящее время понятие хронической пневмонии у детей получило более ограниченное толкование. Следует подчеркнуть, что хроническая пневмония как нозологическая форма не представлена в X Международной классификации. Зато в ней значатся различные варианты хронического бронхита: простой, слизистогнойный, смешанный и др. До последнего времени многие педиатры рассматривали хронический бронхит только как признак других бронхолегочных заболеваний. Вместе с тем есть мнение, что хронический бронхит у детей правомерно рассматривать как самостоятельную нозологическую форму.

Наиболее тяжелой формой хронического бронхита является облитерирующий бронхиолит. Облитерирующий бронхиолит может в чрезвычайно короткие сроки привести к формированию эмфиземы легких – тяжелой формы хронической обструктивной патологии, проблема которой чрезвычайно актуальна в педиатрии.

Формированию хронических воспалительных заболеваний легких нередко способствуют пороки развития бронхолегочной системы, выявляемые у 8-10% больных с хроническим бронхолегочным процессом и клинически обычно проявляются после наслоения инфекции.

Серьезная проблема пульмонологии - поражение легких наследственного характера. Это полигенно наследуемые болезни легких (первичная цилиарная дискинезия, идиопатический диффузный фиброз легких, гемосидероз легких, легочный протеиноз, альвеолярный микролитиаз, семейный спонтанный пневмоторакс). Встречаются наследственные заболевания, при которых с большим постоянством поражается бронхолегочная система (муковисцидоз, первичные иммунодефицитные состояния). Они объединены в МКБ-Х в класс болезней эндокринной системы и нарушений обмена веществ, а также болезней крови, кроветворных органов и нарушений, вовлекающих иммунные механизмы.

Важнейшая проблема педиатрической пульмонологии – аллергические болезни легких: бронхиальная астма, аллергический бронхит, экзогенный аллергический альвеолит, аллергический бронхолегочный аспергиллез. В последние годы

значительно увеличилось число детей и подростков, страдающих бронхиальной астмой.

При стандартизованных эпидемиологических исследованиях по международной программе изучения астмы и аллергии, проведенных сотрудниками нашей клиники, показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей достигают 7-8%.

Общепризнано, что в основе бронхиальной астмы как хронического заболевания лежит аллергическое воспаление бронхов. Бронхиальная астма – классическое антигенспецифическое заболевание. Выработка специфических аллергических антител, как и уровень общего сывороточного IgE, находится под строгим генетическим контролем. Как было указано выше, в мире сейчас ведутся поиски генов, мутантные формы которых определяют развитие атопии. Познание генетических механизмов возникновения бронхиальной астмы, несомненно, ведет к глубокому пониманию природы заболевания.

Бронхиальная астма у детей, как и другие аллергические заболевания легких, экологически обусловлена неблагоприятными внешнесредовыми воздействиями. Главные причинные факторы - бытовые, грибковые, пыльцевые аллергены, а также промышленные химические аллергены. Генетически детерминированная атопия является необходимым, но недостаточным условием для возникновения бронхиальной астмы. Необходимо еще и воздействие факторов среды.

Достижения в педиатрической пульмонологии неотделимы от прогресса в лекарственной терапии, главной задачей которой является уменьшение и ликвидация инфекционного или аллергического элемента патогенеза.

Хронические заболевания легких у детей нередко становятся причиной их инвалидизации. Отсюда вытекает важность организации и расширения деятельности реабилитационных центров, специализированных пульмонологических санаториев [3-4,21].

2. Анализ достижений и тенденций развития ведущих научных школ развитых стран мира и Казахстана.

Ниже мы приводим ведущие, по нашему мнению, школы респираторной медицины. По-прежнему передовые позиции сохраняет в США школа Dr Claude Lenfant, Dr Peter D. Wagner, Dr

M.Isemann в Денвере, Колорадо. В Европе лидируют школы Giovanni Vierdi, Ronald DAHL. Указанные выше школы занимаются широким спектром клинических, физиологических, иммунологических исследований в области пульмонологии.

Сегодня на первый план в решении научных проблем выходят нанотехнологии, геномика, протеомика. В этом аспекте своими исследованиями выделяются:

- 1) Отдел пульмонологии и критической медицины Национальных институтов здоровья, Бетесда;
- 2) Отдел наномедицины, Университет Калифорнии, в Лос-Анжелесе;
- 3) Canfox Центр медицинских наук, Онтарио, Канада;
- 4) Департамент пульмонологии медицинского института при университете Ква-Зулу Нантал, Дурбан, ЮАР;
- 5) Департамент Анатомии, Национальный университет в Сингапуре;
- 6) Департамент Пульмонологии, Аллергии, Интенсивной терапии, Чунгнам Национальный университет медицины, Даепсеон, Корея;
- 7) Отдел эпидемиологии университета Хьюстон, Техас. Центр Онкологии Андерсена;
- 8) Национальный институт Сердца и легких при Империял колледже, Лондон, Англия;
- 9) Департамент респираторной медицины клиники Харбинского Университета, Харбин, Китай;
- 10) Чаннинг лаборатория, Бригам и Женский госпиталь, Гарвардская медицинская школа Бостон, Массачусетс;
- 11) В России по-прежнему ведущую роль играет школа академика Чучалина А.Г.;
- 12) Департамент анестезиологии, интенсивной терапии клиники Шарите, Берлин, Германия.

В настоящее время оптимальной формой (моделью) организации пульмонологической службы является т.н. респираторные сообщества. Приводим ниже модели трех ведущих сообществ пульмонологов мира. Понятие «респираторная медицина» охватывает все аспекты пульмонологии и клинической респираторной медицины, включая торакальную хирургию, пульмонологию в педиатрии, интенсивную терапию и патронажный уход за больными, физиотерапию и различные аспекты респираторной технологии. Основными моделями организаций, по которым в настоящее время в мире ведется научно-практическая работа в области респираторной медици-

ны, подготовка специалистов является Российское респираторное общество, Европейское респираторное общество, Американское торакальное общество.

Целью Российского респираторного общества (РРО) является развитие и продвижение идей и методов респираторной медицины в Российской Федерации в сотрудничестве с другими учреждениями и организациями в области обучения и постдипломного образования специалистов, лечения и патронажа пациентов, здравоохранения и научных исследований.

Цели РРО будут достигаться путем обучения, координации, стимулирования членов РРО, развития научного обмена и защиты интересов членов РРО на уровне правительственных организаций и учреждений, агентов, распределяющих исследовательские и образовательные субсидии, а также политических партий и обществ.

Для достижения своих целей РРО ставит следующие задачи:

- способствовать проведению фундаментальных, эпидемиологических и клинических исследований в области респираторной медицины;
- являться полномочным общественным органом в области респираторной медицины в Российской Федерации;
- собирать, оценивать и распространять научную информацию, касающуюся всех аспектов здоровья и болезней органов дыхания;
- организовывать конгрессы, конференции, симпозиумы, семинары, научные сессии, выставки и другие клинические и научные мероприятия;
- способствовать научным публикациям путем проведения редактирования, печати и опубликования обзоров, журналов, бюллетеней и другой информации на письменных, визуальных или аудиовизуальных носителях, предназначенной для стимулирования и развития исследований и образовательной деятельности в области респираторной медицины;
- поддерживать и развивать в области респираторной медицины систему последипломного обучения специалистов и мультицентровых научных исследований с помощью целевых субсидий (грантов) и стипендий;
- поощрять и поддерживать систему непрерывного медицинского образования в области респираторной медицины;
- сотрудничать с другими национальными и

международными организациями, имеющими схожие цели и функции;

- осуществлять соответствующие действия для защиты интересов своих членов;

- способствовать сотрудничеству с организациями, учреждениями и обществами, представляющими интересы пациентов с заболеваниями органов дыхания;

- создавать отделения в других городах или странах по мере необходимости.

Печатными изданиями РРО являются журнал *Пульмонология, Атмосфера Пульмонология и аллергология, Астма и аллергия*.

Ежегодно РРО выпускают клинические рекомендации по отдельным нозологиям, обновляет формулярную систему по диагностике и лечению заболеваний органов дыхания

Европейское Респираторное Общество (European Respiratory Society - ERS) является некоммерческой международной организацией, объединившей специалистов в области респираторной медицины из стран Западной и Восточной Европы. ERS было создано в 1990 году. Организация насчитывает 7000 членов из 100 стран. Это самое большое медицинское общество в Европе в своей области.

Научные направления ERS охватывают все направления респираторной медицины: вопросы практической и научно-исследовательской деятельности в области проведения терапии и изучения патологических механизмов, приводящих к заболеваниям органов дыхания. Кроме того, респираторная медицина попадает в сферу интересов торакальных хирургов и пульмонологов, педиатров и реаниматологов, медицинских сестер по уходу за больными, физиотерапевтов и врачей функциональной диагностики.

Общество ставит своей задачей координирование усилий, поощрение инициативы и стимулирование активности своих членов посредством обмена научной информацией, а также поддержки их интересов правительствами, спонсорскими организациями и политическими партиями. Общество активно участвует в разработке стандартов диагностики и лечения заболеваний органов, стандартизации методов диагностики, которые публикуются в печатных изданиях ERS

Печатными изданиями ERS являются *European Respiratory Journal, European Respiratory Monograph, European Respiratory Review, Breathe, Buyers' Guide, ERS Newsletter*.

Американское торакальное общество (ATS) было создано в 1905 году как независимое, международное образовательное и научное общество которое фокусировалось на респираторной медицине. Сегодня в ATS насчитывается 13500 членов, 25% которых из других стран. Члены ATS проводят большую работу по профилактике и борьбе с бронхолегочными заболеваниями во всем мире, образовательные и реабилитационные программы. Цель ATS – снижение заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания.

Американское торакальное общество и торакальное общество Chest в 2005 г. отметило свой 100-летний юбилей.

Последние научно-исследовательские программы (ATS Research Program):

1. Генетические аспекты эмфиземы (особенно первичной, альфа-1 анитрипсин) и ХОБЛ
2. Проблемы острого респираторного синдрома
3. Л и м ф а н г и о л е й о м и а м а т о з (lymphangiomyomatosis)
4. Легочные фиброзы, интерстициальные заболевания легких
5. Проблемы легочной гипертензии
6. Саркоидоз
7. Проблемы трансплантологии (исследования ведутся ATS с American Society of Transplantation)
8. Другие научные проекты, включая интенсивную пульмонологию.

Печатными изданиями являются ATS *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine® (AJRCCM), American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology® (AJRCMB), the Proceedings of the American Thoracic Society® (PATS)*.

Результатами научно-исследовательской работы ATS, ERS, ВОЗ созданы глобальные стратегии GINA, GOLD, GARD, которые внедряются в мире и показывают хорошую эффективность.

Становление пульмонологии как научной и практической специальности в Республике Казахстан тесно связано с именем выдающегося пульмонолога, профессора с мировым именем Львом Цодиковичем Иоффе, которому в этом году исполнилось бы 80 лет.

Им опубликовано 426 научных работ, в том числе 6 монографий, 18 методических писем, 10 авторских свидетельств на изобретения. Подготовил 41 кандидата и 3 докторов наук. С 1972 по

1992 г. был главным пульмонологом МЗ РК. В 1997 г. был избран действительным членом Европейского респираторного общества. На кафедре фтизиопульмонологии КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова продолжают школу профессора Л.Ц.Иоффе его ученики – доктор медицинских наук Н.А.Бейсебаев, доцент, к.м.н. С.С.Салимова, ассистенты – кандидат медицинских наук В.В.Шацких, к.м.н. Г.У.Есетова, Г.А.Ауельбекова. Основное направление научной деятельности – вопросы функциональной и эндоскопической диагностики бронхолегочной патологии, вопросы лечения инфекционных и обструктивных заболеваний легких; длительная оксигенотерапия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой; ингаляционная терапия в лечении больных бронхиальной астмой; дифференциальная диагностика легочного инфильтрата; зональная реография в диагностике хронического обструктивного бронхита; левофлоксацин в лечении внебольничной пневмонии; изменения вентиляции и кровотока у больных ХОБЛ до и после применения Спиривы; моксифлоксацин в лечении больных хроническим бронхитом; моксифлоксацин в лечении «атипичных» пневмоний.

Профессор Р.И.Семенова стояла у истоков становления единственного в республике курса пульмонологии на кафедре фтизиопульмонологии КазНМУ. Научные работы Р.И.Семеновой посвящены изучению распространенности, особенностей клинического течения болезни органов дыхания. Её исследования по изучению эпидемиологии пневмоний, бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких вносят значительный вклад в развитие отечественной пульмонологии.

Профессор Р.И.Семенова – член Европейского респираторного общества, ежегодно принимает активное участие в зарубежных конгрессах. Р.И.Семеновой создана научная школа в области пульмонологии. Под её руководством подготовлено и защищено 2 докторских и 12 кандидатских диссертаций, ученики работают на многих кафедрах медицинского университета.

Главный аллерголог МЗ РК профессор Т.Н.Нурпеисов ведёт большую научно-практическую работу по выявлению, диагностике и лечению бронхиальной астмы. Вместе с сотрудниками НИИКиВБ профессор Т.Н.Нурпеисов является исполнителем гранта «Разработка научно обоснованных подходов повышения эффек-

тивности диагностики, лечения и профилактики тяжелой неконтролируемой астмы» по программе фундаментальных исследований: Ф. 0479. «Закономерности функционирования биологических систем – основа создания инновационных технологий для медицины, сельского хозяйства и охраны окружающей среды».

Значительное место в Казахстанской пульмонологии занимает школа академика НАН РК Муминова Т.А., включающая в себя более 10 докторов и 25 кандидатов медицинских наук. Школой выполняются многочисленные работы по диагностике, лечению, эпидемиологии, патогенезу туберкулеза легких и других легочных инфекций. Кроме проведенных выше работ по изучению полиморфизма генов у больных туберкулезом легких [43], за последние годы проведены крупные эпидемиологические изыскания в области отечественной фтизиатрии и исследования механизмов лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза [13]. В частности, методами молекулярной эпидемиологии выявлены скрытые контакты и факторы риска заражения и быстрого прогрессирования заболевания, подтверждены групповые, в т.ч. нозокомиальные, вспышки заболевания; доказана ведущая роль экзогенной реинфекции в возникновении рецидивов туберкулеза в странах как с высокой, так и низкой распространенностью заболевания, влияние иммигрантов на рост заболеваемости в экономически развитых странах, установлена эпидемиологическая значимость отдельных генотипов в распространении мультирезистентного туберкулеза в ряде регионов. Для генотипирования более 500 клинических штаммов *M.tuberculosis*, выделенных на территории Казахстана (западного, восточного, южного и центрального регионов) в 2003-2008 гг. применили комплекс методов: VNTR-типирование на основе точных tandemных повторов ETR A, B, C, D, E сполиготипирование IS6110-inverse ПЦР для быстрого выявления принадлежности штаммов к генотипу Beijing), VNTR-MIRU-типирование штаммов от больных из семейных очагов туберкулеза на основе точных tandemных повторов ETR A, B, C, D, E, MIRU 10, 16, 26, 40, Mtub 21, 04, 30, 39, а также локусов V2, V4 гибридизацию на олигонуклеотидном биочипе для определения мутаций, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину и изониазиду.

Было показано, что на территории Казахстана циркулируют штаммы МБТ более 30 сполитотипов, принадлежащие к 15 генотипическим семействам, среди которых преобладают штаммы генотипов Beijing (71,6%), надсемейства T (12,8%), LAM9 (5,2%), Haarlem (4%), Manu2 (2,4%), U (1,2%). Обнаружено четыре штамма с уникальными сполитографами, не имевшие аналогов в Международной базе сполитотипов SpolDB4 (Brudey et al., 2006). Штаммы доминирующего генотипа Beijing в подавляющем большинстве относятся к современной линии, характеризуются гетерогенностью по маркерам ETR A, B, C, D и E (32 типа), более половины из них составляют штаммы с аллельным профилем 42435 (56,6%). Эти штаммы характеризуются более высокой частотой первичной резистентности к стрептомицину и мультирезистентности, преимущественно за счет мутаций *rpoB531TTG* и *katG315ACC*, обеспечивающих более высокий уровень устойчивости, более высокими показателями кластеризации и активности трансмиссии, более частым поражением лиц молодого возраста, а также чаще вызывают инфильтративный туберкулез легких с тяжелым течением, сопровождающимся развитием осложнений. Они выделены от источника и контактных в 2/3 очагов туберкулеза, в два раза чаще встречались у больных в местах лишения свободы, чем в гражданском секторе.

Учитывая высокую клиническую и эпидемиологическую значимость штаммов МБТ генотипа Beijing необходимо, наряду с внедрением в алгоритм лабораторной диагностики туберкулеза молекулярно-биологических методов детекции лекарственной устойчивости возбудителя, внедрить и методы быстрого выявления *M.tuberculosis* данного генотипа. Создание современной системы молекулярно-генетического мониторинга возбудителя в масштабах республики и проведение молекулярно-эпидемиологического анализа штаммов позволит повысить эффективность контроля туберкулеза [12].

3. Выводы

1. Пульмонология – одна из бурно развивающихся отраслей медицинской науки и практики в мире.

2. Высокая заболеваемость и смертность вследствие болезней органов дыхания ложится тяжелым бременем на современное общество.

3. Современная наука о болезнях органов дыхания предлагает эффективные профилактические и лечебные мероприятия, позволяющие снизить социальный ущерб от респираторных болезней.

4. Широкомасштабные меры по профилактике и лечению заболеваний органов дыхания должны предусматривать долгосрочные межсекторальные программы с неизменной поддержкой Правительства, муниципальных структур, общественных и образовательных учреждений.

5. В Республике необходимо создание современного Респираторного центра с приданием ему функции научно-практического координационного центра по пульмонологии.

3.1. Рекомендации

Цель – снижение социального бремени, сформированного вследствие высокой распространенности болезней органов дыхания в современном обществе. Выделение респираторной медицины является необходимым для развития и продвижения идей и методов респираторной медицины в РК в сотрудничестве с другими учреждениями и организациями в области обучения и постдипломного образования специалистов, лечения и патронажа пациентов, здравоохранения и научных исследований.

3.2. Задачи

- качественное улучшение медицинской помощи населению при заболеваниях органов дыхания
- разработка и реализация стратегии профилактики БОД
- внедрение современных международных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике наиболее распространенных групп БОД в здравоохранении РК
- формирование национальной стратегии первичной, вторичной и третичной профилактики заболеваний органов дыхания.

В области социальной политики:

- участие в создании благотворительных фондов помощи больным с тяжелыми хроническими заболеваниями органов дыхания;
- разработка принципов социальной защиты медицинского персонала, работающего с инфекционными заболеваниями органов дыхания.

В области науки:

- поддержка фундаментальных исследований в области респираторной медицины

- создание респираторного центра
- проведение эпидемиологических исследований по распространенности БОД
- проведение фармакоэкономических исследований с целью оптимизации применения лекарств в респираторной медицине
 - создать эффективную систему амбулаторной, скорой и стационарной помощи
 - в области стационарной помощи больным с заболеваниями органов дыхания
 - в области последилового образования специалистов

3.3. Этапы реализации

На первом этапе

- Создание Респираторного центра (института), который будет являться научно-методическим центром, оказывающим консультативно-диагностическую помощь населению, специалистам в области пульмонологии.

На втором этапе

- Планирование и реализация научных программ с участием ведущих специалистов РК.
- Разработка и внедрение стандартов диагностики и лечения заболеваний органов дыхания
 - Адаптация и внедрение зарубежных клинических рекомендаций по болезням органов дыхания.
 - Улучшение материально-технической базы, приобретение оборудования
 - Подготовка и обучение кадров, специалистов-пульмонологов, терапевтов в ведущих клиниках страны и за рубежом, а также среднего медперсонала.
 - Интеграция и сотрудничество с международными организациями в области респираторной медицины
 - Проведение международных конференций, участие в международных конгрессах по болезням органов дыхания.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2009 году- Стат.сб.- Астана- Алматы, 2010, 312 с.
2. Материалы из сайтов: Европейского респираторного общества- www.ers.org. Всемирного союза борьбы против туберкулеза и легочных болезней- www.IUATLD.org. Всемирной легочной организации - <http://www.worldlunghealth.org>, <http://www.brit-thoracic.org.uk>, крупные базы данных Medline, PubMed, EmBase, CINAHL, ers.info@ers.org, copd@ers.org, ER weekly

3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 3-е изд. М.; 2008.
4. Ревякина В.А., Агафонов А.С., Лаврова Т.Е., Филатова Т.А. Современные тенденции в терапии бронхиальной астмы у детей/ Пульмонология, 2009, №2, с.87-92.
5. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRAC-TALL, consensus report. Allergy 2008; 63:5-34.
6. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleeker ER, Brightling CE, Burney P, Bush A, Busse WW, Casale TB, Chan-Yeung M, Chen R, Chowdhury B, Chung KF, Dahl R, Drazen JM, Fabbri LM, Holgate ST, Kauffmann F, Haahtela T, Khaltayev N, Kiley JP, Masjedi MR, Mohammad Y, O'Byrne P, Partridge MR, Rabe KF, Togias A, van Weel C, Wenzel S, Zhong N, Zuberbier T. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma./Copyright © 2010 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Published by Mosby, Inc. All rights reserved.
7. Lan CC, Yang MC, Lee CH, Huang YC, Huang CY, Huang KL, Wu YK. Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity and quality of life in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respirology. 2010 Nov 5. doi: 10.1111/j.1440-843.2010.01895.x
8. Prabhakaran L, Arul E, Abisheganaden J, Chee J. Difference in Asthma Control Test™ (ACT) Scores in Three Different Clinical Practice Settings. Ann Acad Med Singapore. 2010 Oct;39(10):783-7.
9. Troosters T, Gosselink R, Janssens W, Decramer M. Exercise training and pulmonary rehabilitation: new insights and remaining challenges. Eur Respir Rev. 2010 Mar 1;19(115):24-9.
10. Carneiro R, Sousa C, Pinto A, Almeida F, Oliveira JR, Rocha N. Risk factors for readmission after hospital discharge in chronic obstructive pulmonary disease. The role of quality of life indicators. Rev Port Pneumol. 2010 Sep-Oct; 16(5):759-77.
11. Jorgensen NR, Schwarz P (2008) Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. Curr Opin Pulm Med 14: 122–127. [Find this article online](#)
12. Муминов Т.А., Бейсембаева Ш.А., Шопаева Г.А., Жакипбаева Б.Т. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика штаммов *M.tuberculosis* циркулирующих на территории Казахстана/ материалы III съезда врачей и провизоров РК, Астана, 18-19 октября 2007.- том 2 (ч I)- с.93-95.
13. Barnes PJ (2010) Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Effects beyond the Lungs. PLoS Med 7(3): e1000220. doi:10.1371/journal.pmed.1000220
14. Barnes PJ, Celli BR (2009) Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 33: 1165–1185. [Find this article online](#)
15. Kurata K, Kazuyori T, Shimizu K, Kubota M, Hamaguchi R, Wakaki M, Goto T, Onaka A, Kato R, Oyamada Y. Usefulness of serum procalcitonin measurement in the diagnosis of respiratory infectious diseases. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2010 Sep;48(9):654-60.
16. Казолла М. И. др. от имени АТО ЕРО. Показатели, оцениваемые в фармакологических исследованиях ХОБЛ: от легочной функции до биомаркеров/ Пульмонология, 2010, №1, с.13-66.
17. Brito V, Niederman MS. Predicting mortality in the elderly with community-acquired pneumonia: should we design

a new car or set a new “speed limit”? Thorax. 2010 Nov;65(11):944-5.

18. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации/ Пульмонология, 2008, №1, с.5-13.

19. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F (2008) Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 32: 962–969. [Find this article online](#)

20. Постникова Л.Б., Кубышева Н.И., Миндубаев П.З., Болдина М.В., Соодаева С.К. Особенности содержания эндотелина-1 и эндобронхиальной концентрации метаболитов оксида азота при хронической обструктивной болезни легких/ Пульмонология, 2010, №3, с.108-113.

21. Global strategy for asthma management and prevention. Review 2007/ Translation ed A.G.Chuchalin. M.; Atmosphere, 2007.160p.

22. Brar NK, Niederman MS. Management of community-acquired pneumonia: a review and update. Ther Adv Respir Dis. 2010 Oct 8

23. Kim JH, Park BL, Cheong HS, Bae JS, Park JS, Jang AS, Uh ST, Choi JS, Kim YH, Kim MK, Choi IS, Cho SH, Choi BW, Park CS, Shin HD. Genome-Wide and Follow-Up Studies Identify CEP68 Gene Variants Associated with Risk of Aspirin-Intolerant Asthma. PLoS One. 2010 Nov 3;5(11):e13818

24. Трофимов В.И., Миронова Ж.А., Янчина Е.Д., Дубинина М.В. Фармокогенетические аспекты тяжелой астмы/ Пульмонология, 2008, №2, с.111-116.

25. Гуцин И.С. Многообразность противоаллергического действия обратных агонистов H₁-рецепторов/ Пульмонология, 2008, №6, с.84-89.

26. Леценко И.В., Пономарев Н.Д. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов при лечении больных бронхиальной астмой/ Пульмонология, 2008, №1, с.101-110.

27. Stankovi I, Pejci T, Ranci M, Milenkovi B. [The impact of inhaled corticosteroids on cough and bronchial hyperreactivity in cough variant asthma]. Med Pregl. 2010 Mar-Apr;63(3-4):170-4

28. Snoeck-Stroband JB, Lapperre TS, Gosman MM, Boezen HM, ten Hacken NH, Sont JK, Hiemstra PS, Timens W, Sterk PJ, Postma DS. [Long-term treatment with inhaled steroids effective in moderately severe COPD]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A2365. Dutch.

29. Schreder T, Gottlieb J. Lung transplantation for pulmonary emphysema—who, when, how? Pneumologie. 2010 Oct;64(10):632-9.

30. Quetant S, Rochat T, Pison C. Results of lung transplantation. Rev Mal Respir. 2010 Oct;27(8):921-38. Epub 2010 Sep 29.

31. Levine SJ. Proteomics of lung cell biology and pulmonary disease. levines@nhlbi.nih.gov

32. Card JW, Zeldin DC, Bonner JC, Nestmann ER. Cantox Health Sciences International, 2233 Argentia Rd., Suite 308, Mississauga, Ontario, Canada L5N 2X7. jcard@cantox.com Pulmonary applications and toxicity of engineered nanoparticles. /PMID: 18641236 [PubMed - indexed for MEDLINE]PMCID: PMC2536798Free PMC Article

33. Ferreira SC, Toledo AC, Hage M, Santos AB, Medeiros MC, Martins MA, Carvalho CR, Dolhnikoff M, Vieira RP. Creatine Activates Airway Epithelium in Asthma. Int J Sports Med. 2010 Nov 11

34. Самсонова М.В. Наномедицина: современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, вопросы безопасности/ Пульмонология, 2008, №5, с.5-13.

35. Park HS, Kim KH, Jang S, Park JW, Cha HR, Lee JE, Kim JO, Kim SY, Lee CS, Kim JP, Jung SS. Attenuation of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma by silver nanoparticles./ PMID: 20957173 [PubMed - in process]PMCID: PMC2950409Free PMC Article

36. Fang S, Pinney SM, Bailey-Wilson JE, de Andrade M, Li Y, Kupert E, You M, Schwartz AG, Yang P, Anderson M, Amos CI. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]/ Br Med Bull. 2010 Oct 25. [Epub ahead of print]

37. Hildebrandt MA, Komaki R, Liao Z, Gu J, Chang JY, Ye Y, Lu C, Stewart DJ, Minna JD, Roth JA, Lippman SM, Cox JD, Hong WK, Spitz MR, Wu X. Genetic variants in inflammation-related genes are associated with radiation-induced toxicity following treatment for non-small cell lung cancer./ PMID: 20811626 [PubMed - indexed for MEDLINE]PMCID: PMC2928273Free PMC Article

38. Vaes B, Delgado V, Bax J, Degryse J, Westendorp RG, Gusssekloo J. Diagnostic accuracy of plasma NT-proBNP levels for excluding cardiac abnormalities in the very elderly. BMC Geriatr. 2010 Nov 11;10(1):85

39. Qian FH, Zhang Q, Zhou LF, Jin GF, Bai JL, Yin KS. Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu, China. Polymorphisms in the toll-like receptor 2 subfamily and risk of asthma: a case-control analysis in a Chinese population./ 6. Sleep. 2010 Aug 1;33(8):1069-74.

40. Willner J, Schmidt M, Kirschner J, Lang S, Borgmeier A, Huber RM, Flentje M. Sequential chemo- and radiochemotherapy with weekly paclitaxel (Taxol) and 3D-conformal radiotherapy of stage III inoperable non-small cell lung cancer. Results of a dose escalation study./ Lung Cancer. 2001 May; 32(2):163-71.

41. Yuan X, Liao Z, Liu Z, Wang LE, Tucker SL, Mao L, Wang XS, Martel M, Komaki R, Cox JD, et al. Single nucleotide polymorphism at rs1982073:T869C of the TGFbeta 1 gene is associated with the risk of radiation pneumonitis in patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiotherapy./ J Clin Oncol. 2009 Jul 10; 27(20):3370-8. Epub 2009 Apr 20.

42. Zhang L, Yang M, Bi N, Fang M, Sun T, Ji W, Tan W, Zhao L, Yu D, Lin D, et al. ATM polymorphisms are associated with risk of radiation-induced pneumonitis./ Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Aug 1; 77(5):1360-8. Epub 2010 Feb 18.

43. Shopayeva G.A., Filipenko M.L., Voronina E.N., Beisembayeva Sh.A., Muminov T.A. Polymorphism of gene SLC11A1 (NRAMP1) at patients with a pulmonary tuberculosis // The Second International Congress of Central Asia Infectious Diseases, March 27-30, 2008.-Abstract book.-P.90.

КАРДИОЛОГИЯ

КАРДИОЛОГИЯд.м.н., профессор *АБЫЛАЙУЛЫ Ж., ОШАКБАЕВ К.П.***1. Анализ современного состояния и тенденций развития мировой и отечественной науки.**

Наука в области терапевтических заболеваний не стоит на месте и развивается бурными темпами. Хорошим свидетельством тому может являться тот факт, что самое большое количество Нобелевских премий за последние 15 лет в медицинской науке были присуждены за работы именно в области терапевтической науки.

Рост заболеваемости терапевтической патологии диктует нам новые условия развития науки.

В настоящее время развитие медицинской науки в Казахстане не удовлетворяет потребности практической медицины.

Все это наталкивает на мысль, что необходим комплексный интегрированный подход в решении проблем терапии.

Создание единой терапевтической службы с клиническим уклоном на основе отечественных и инновационных научных разработок может позволить не только контролировать данную сферу, но и методически управлять ситуацией.

Стратегия развития единой национальной системы здравоохранения и совершенствования деятельности терапевтической науки являются одной из задач, направленных на повышение качества медицинской помощи населению.

Зарубежный опыт развития внутренней медицины показывает, что функционирование головной организации по терапии необходимо для полноценного управления ситуацией.

В связи с этим нами ежегодно проводится анализ основных показателей состояния терапевтической помощи больным социально-значимыми терапевтическими заболеваниями (СЗТЗ). На основании полученных данных НИИ кардиологии и внутренних болезней (КиВБ) выдвигает предложения по стратегии усовершенствования и реформирования здравоохранения Республики Казахстан с учетом внедрения Единой Национальной системы здравоохранения (ЕНСЗ), а также согласно Государственной программе развития здравоохранения на 2011-2015 годы «Са-

лауатты Қазақстан». В частности, внесенные нами конкретные предложения в Департаменты организации медицинской помощи и Науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения (МЗ) РК в целях эффективной реализации ЕНСЗ и концепции реформирования медицинской науки, нашли отражение в Государственной программе.

В настоящее время развитие здравоохранения вступает в этап институциональных преобразований, развития кадрового потенциала, предоставления качественных медицинских услуг.

В 2010 г. научная группа сотрудников НИИ КиВБ опубликовала монографию на тему «Терапевтическая служба РК: показатели, тенденции, проблемы, научно обоснованные подходы к совершенствованию, современные модели профилактической системы здравоохранения» [1]. Книга распространена по региональным департаментам здравоохранения МЗ РК и областным библиотекам республики. Научные сотрудники НИИ КиВБ постоянно занимаются деятельностью по дальнейшему развитию терапевтической службы РК в целом и по отдельным направлениям медицинской науки:

– реализация стратегии развития терапевтической службы РК в соответствии с Кодексом РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» и Государственной программой «*Салауатты Қазақстан*»;

– научное сопровождение Государственной программы развития здравоохранения на 2011-2015 годы «*Салауатты Қазақстан*»;

– создание современных технологий скрининга социально-значимых, бюджетно-затратных и наиболее распространенных терапевтических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, аллергологических, эндокринологических, ревматологических, гастроэнтерологических и геронтологических;

– разработка протоколов и стандартов диагностики и лечения терапевтических заболеваний

на всех уровнях оказания медицинской помощи, внедрение стационар-замещающих технологий;

- разработка инновационных технологий профилактики терапевтических заболеваний, обладающих достаточной эффективностью и конкретными результатами;

- внедрение новых технологий для диагностики и лечения социально-значимых заболеваний терапевтического профиля;

- разработка собственных, а также адаптация современных эффективных зарубежных инновационных технологий диагностики, лечения и профилактики СЗТЗ, в том числе через телемедицинские технологии;

- диагностика, лечение и профилактика терапевтических заболеваний у пациентов со всего Казахстана в амбулаторном, стационарном, стационар-замещающем (дневной стационар) режимах.

- постдипломная дополнительная профессиональная подготовка специалистов терапевтического профиля по следующим дисциплинам: кардиология, гастроэнтерология, эндокринология, аллергология, ревматология, геронтология и лабораторная диагностика;

- экспертиза качества оказания медицинских услуг в государственных и коммерческих учреждениях по терапевтическому профилю;

- разработка и внедрение технологии дистанционного обучения по терапевтическому профилю;

- организация региональных, республиканских и международных конференций по актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики терапевтических заболеваний (2 международные конференции за 2010 г.);

- проведение обучающих мастер-классов.

Хотелось бы отметить, что для успешного выполнения поставленных задач и дальнейшего совершенствования терапевтической науки необходим прежде всего государственный заказ на проведение соответствующих изысканий при политэкономическом сопровождении со стороны соответствующих профильных Департаментов организации медицинской помощи и Департамента науки и человеческих ресурсов МЗ РК.

В настоящее время во всем мире наблюдается неуклонный рост хронической патологии внутренних органов, относящейся к заболеваниям и патологическим состояниям терапевтического профиля. В связи с этим и в силу чрезвычайной актуальности проблем диагностики и лечения внутренних болезней интенсивно разрабатываются и внедряются новые эффективные лечебно-диагностические программы с привлечением инвазивных технологий, сопровождающихся физическим вмешательством во внутреннюю среду человека.

За последние годы в РК отмечается высокий уровень смертности от терапевтических заболеваний, включая болезни системы кровообращения (БСК), эндокринные заболевания, болезни органов дыхания (БОД), болезни органов пищеварения (БОП), от 65 до 61 % за 2005 и 2009 годы соответственно.

Анализ смертности населения от БСК в РК за 1975-2005 годы показывал её неуклонное увеличение от 255,4 на 100 тыс. населения до 535,5 – это более чем в 2 раза. Это увеличение пропорционально соотносилось с показателями болезненности и заболеваемости за анализируемые годы. Однако, за последние четыре года (2006-2009 гг.)

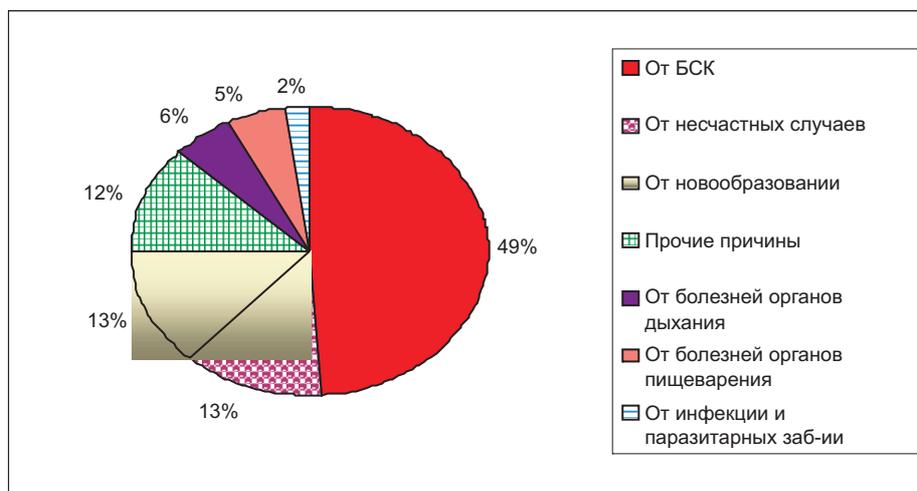


Рис. 1. Смертность населения РК по нозологическим причинам в 2009 году (на 100 тыс. населения).

данный показатель снизился до 416,4 (2009 г.). Этой положительной динамике способствовали мероприятия, реализованные согласно Постановлению Правительства РК №102 от 13 февраля 2007 года «О развитии кардиологической и кардиохирургической помощи в РК» (Рис. 2).

Несмотря на достигнутые результаты, БСК все ещё остаются основной причиной смертности населения РК. На рис. 3 представлено место Казахстана по коэффициенту смертности населения от БСК среди различных стран мира и некоторых стран СНГ, где видно, что Казахстан находится на первых позициях по данному показателю.

В последние годы наблюдается неуклонный рост сочетания эндокринной патологии с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца и их осложнениями (хроническая сердечная недостаточность, аритмии сердца).

По данным ВОЗ в мире около 1,5 млрд. людей страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями, 1,5 млрд. ожирением и избыточной жировой массой тела, 1,0 млрд. болезнями печени (350 млн. гепатитом В и С), 740 млн. людей страдает эндемическим зобом, 400 млн. сахарным диабетом, 50 млн. людей страдают кретинизмом, связанным с гипотиреозом. Причем у более чем 40 % данные нозологии развиваются у одного и того же человека, составляя более серьезную клиническую патологию, как метаболический синдром, лечение которого является более комплексной и трудной задачей. Все это создает полипрагматизацию, снижение эффективности планируемых и проводимых мероприятий. На рисунке 4 представлена корреляционная взаимосвязь показателей болезненности и смертности населения РК от БСК за 1975-2009 годы.

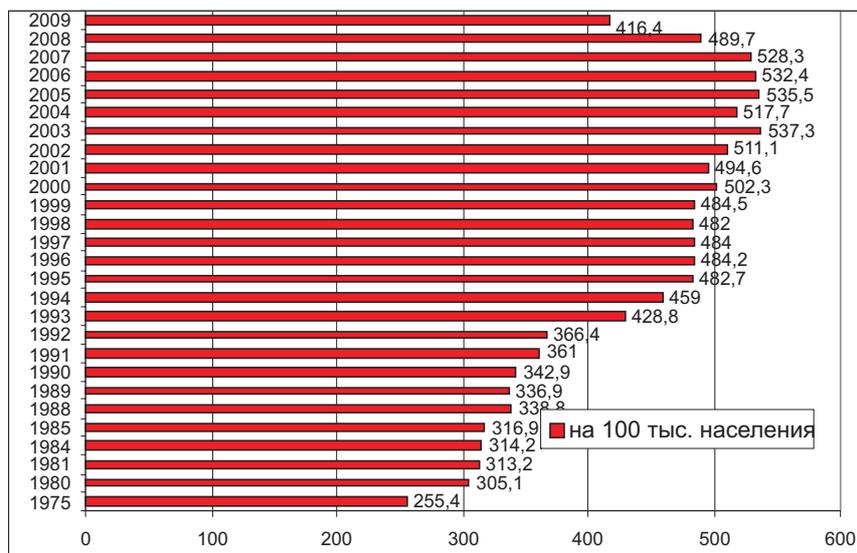


Рис. 2. Смертность от БСК на территории Казахстана за 1975-2009 г.г. (на 100 тыс. населения).

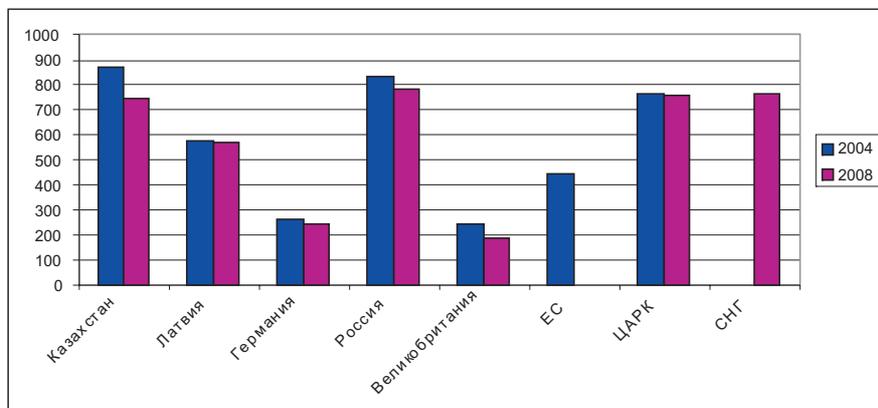


Рис. 3. Стандартизованный коэффициент смертности населения от БСК в Европейском регионе (данные ЕРБ ВОЗ в сравнении в 2004 и 2008 г.г., на 100,0 тыс. населения).

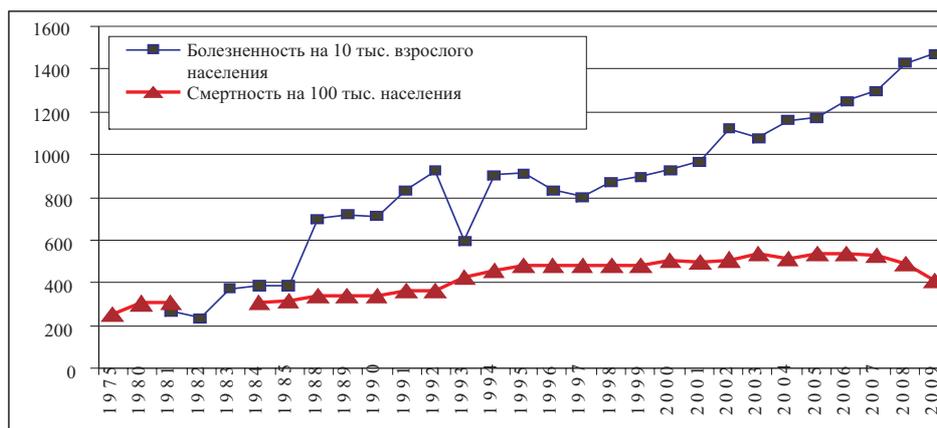


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь болезненности и смертности населения РК за 1975-2009 годы.

Несмотря на большое внимание, которое уделяется кардиологической и эндокринологической науке, остаются недостаточно разработанными на сегодня вопросы своевременной диагностики и эффективного лечения больных с сочетанной патологией, разработка основ клеточной терапии, что определяет острую необходимость планирования и проведения научных исследований в этом направлении.

В настоящее время большинство научно-исследовательских работ посвящено выяснению механизмов точной регуляции дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, так как для терапии заболеваний требуется как можно более полное знание взаимодействий различных факторов, ответственных за пролиферацию клеток.

Недостаточно изучалась эффективность клеточной терапии при экспериментальном инфаркте миокарда с учетом сроков заболевания и способа проведения трансплантации аутогемопозитических стволовых клеток. Проведение таких исследований на современном этапе приоритетно, так как в перспективе будет способствовать развитию этого направления в клинике и расширению терапевтических возможностей при лечении больных инфарктом миокарда.

Для выполнения данных задач в 2009-2011 годах НИИ КиВБ выполняется НТП «Разработка научно-обоснованных предложений по совершенствованию диагностики и лечения болезней сердечно-сосудистой системы и их осложнений при социально-значимых эндокринных заболеваниях».

С 2005 года в нашем институте работает локальная биоэтическая комиссия, а с 2010 года она имеет международный статус (Международный сертификат). В научной работе нами приме-

няются надлежащие международные стандарты по GCP, GLP, GCLP, GSP. Результаты научных исследований нашего НИИ востребованы в практике (более 150 актов внедрений за 2010 год, 28 рационализаторских предложений, 2 международных патента, 1 патент, 6 инновационных патентов, 2 монографии), работы публикуются в международных рецензируемых журналах (около 20 зарубежных публикаций за 2010 год) и являются конкурентоспособными. НИИ намерен в таком же направлении развиваться и далее, привлекая молодые научные кадры, владеющие современными научно-практическими пособиями. С 2008 года НИИ перешел к управлению научными исследованиями, ориентированными на конечный результат. Нами постоянно внедряются международные стандарты надлежащей научной практики, создана научно-практическая группа по доказательной медицине, идет подготовка научных кадров по менеджменту научных исследований.

2. Анализ достижений и тенденций развития ведущих научных школ Казахстана и развитых стран мира.

Терапевтической наукой пройден сложный путь реформирования всех звеньев здравоохранения. В чем состоит на сегодняшний день проблема медицинской науки?

Наиболее эффективными мерами снижения заболеваемости и смертности от СЗТЗ являются как первичные, так и вторичные профилактические вмешательства. Время показывает, что проводимые мероприятия в рамках настоящих профилактических программ малоэффективны.

Увеличение объема и качества знаний о природе сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта, инсульта не привело к уменьшению заболе-

ваемости. Этиологические факторы заболевания отождествляются с факторами, способствующими развитию патологии, названными впоследствии факторами риска (ФР).

Под ФР в современное время представляют потенциально опасные для здоровья факторы поведенческого, экологического, генетического, социального характера, окружающей и производственной среды, повышающие вероятность развития заболеваний, их прогрессирование и неблагоприятный исход.

Доказательство влияния указанных факторов на возникновение и развитие заболеваний составляет результат огромной работы, непрерывно продолжавшейся в течение последних десятилетий. Выводы о влиянии ФР на заболеваемость легли в основу современных представлений о профилактике СЗТЗ. Основой концепции стали статистические корреляции, устанавливающие связи между ФР и случаями возникновения СЗТЗ.

Чрезвычайно привлекательная с точки зрения статистики концепция ФР имеет весьма существенный недостаток – ФР не являются причинами заболеваний. Другими словами, большинство из ФР не имеют непосредственной связи с развитием СЗТЗ. Весьма свободное толкование понятия ФР в последние годы привело и к неоправданному и ничем необоснованному увеличению их числа. Смещение симптомов, синдромов заболеваний, возрастных, наследственных, приобретенных факторов, отдельных лабораторных и инструментальных данных в неоднородную группу, имеющую лишь математическую связь с заболеванием, создало сложную, неприменимую в практической медицине профилактическую систему. Число «открытых» таким образом ФР неуклонно увеличивается, занимая почетное место «независимых» ФР, число которых в настоящее время превышает 100 [2]. Несмотря на количество ФР, имеющих достоверные связи с развитием заболеваний, не делает профилактику последних более эффективной. Трудно ожидать высокой эффективности от профилактической системы, в основе которого лежит направление, не предполагающее изучение и устранение истинных причин заболевания.

Использование идеологии множества ФР не только затрудняют её практическое применение, но и искусственно загромождают перспективу современной профилактической системы. Почему, например, учитывают уровень С-реактивно-

го белка и не учитывают гипергомоцистеинемию, распространенность которой в популяции достигает 20% и её связь с сердечно-сосудистыми катастрофами, доказана не менее убедительно? [3].

Концепция ФР дала возможность исследователям получить множество патогенетических сведений о природе болезни, но не позволила создать эффективную систему прогнозирования и профилактики различных терапевтических заболеваний и не может оставаться единственной идеологической основой современной превентивной медицины. Современная медицинская наука, имея обширную статистику заболеваемости, не имеет надежного прогноза развития сердечно-сосудистых и мозговых катастроф.

Необходимо создание новых современных технологий профилактики, отличающиеся эффективностью методов. Многочисленными отечественными и зарубежными исследователями было доказано, что принципы профилактической медицины, как борьба с ФР и вредными привычками, рациональное питание, физическая активность актуальны, однако методы, как достичь желаемых результатов и как их закрепить, остается до сих пор открытой проблемой. Необходимо, чтобы существующие принципы профилактики наполнились методологически реальными и смысловыми действиями.

Корни проблемы инфаркта миокарда, атеросклероза, являющиеся основной в современной кардиологии лежат за пределами компетенции кардиолога. Корни проблемы инсульта в современной неврологии лежат за пределами компетенции невролога [2]. Корни проблемы гипергликемических состояний в современной эндокринологии лежат за пределами компетенции эндокринолога. Современные реалии требуют от врача совершенно нового уровня научных знаний для полноценного взгляда на человеческий организм, как на целостный интегрированный механизм, а не просто на «сумму» органов и систем.

Для того чтобы профилактика СЗТЗ в практическом здравоохранении сформировалась и эффективно функционировала, необходимо, в первую очередь, разработать, а затем использовать эффективные методы определения и диагностики наиболее действенных факторов риска, а также методы их коррекции. Во вторую очередь требуется наличие образовательных программ для обучения кадров на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) для использова-

ния и внедрения разработанных эффективных методов профилактической работы.

В настоящее время планирование научных исследований уже проводится на основе формирования государственного заказа на выполнение прикладных НИР по приоритетным стратегическим направлениям отрасли и выбор исполнителей проводится на конкурсной основе (независимо от форм собственности).

Схема формирования государственного заказа построена на принципе «обратной связи». Исполнители научно-технических программ (НИИ, НЦ, ВУЗы) предлагают проекты на выполнение НИР на Ученый Совет МЗ РК, где после рассмотрения проводится ходатайство перед МОН РК. После Государственной экспертизы с привлечением специалистов, представленный проект НИР «рекомендуется» на рассмотрение Республиканской бюджетной комиссии, где проводится «утверждение» финансирования. После положительного решения на выполнение НИР в известность ставится МЗ РК, который дает «добро» исполнителям в виде юридического и финансового права на исполнение. Новый закон «О науке» создает новые подходы с наиболее демократичными и транспарентными формами финансирования.

Следует отметить, что финансирование научных проектов в медицине растет ежегодно (табл. 1). Однако, количество научно-технических программ (НТП) прогрессивно снижается (табл. 2). Уделяется внимание не на количество, а на качество научных программ. Увеличиваются расходы на приобретение медицинского оборудования (табл. 3).

Финансирование науки и формирование бюджета будут исходить из следующих принципов:

1. Финансирование непосредственно НТП.
2. Поощрение поиска грантов и внебюджетных источников финансирования для проведения научных исследований. Мировой опыт показывает, что именно такой подход в выполнении НИР стимулирует инновации и соответственно получение прибыли.
3. Сокращение расходов на долю заработной платы (до 50%), увеличение финансирования на другие цели (командировки в регионы и для участия в международных форумах, закуп оборудования, реактивов, вивария, интернет, публикации и др.).

4. Увеличение финансирования материально-технического оснащения.

5. Формирование стимула для научных кадров (дифференцированная оплата труда, связь с практикой и образованием).

Для реализации этих проектов необходима юридически обоснованная поддержка, законопроекты и работа с парламентом республики.

В управлении и организации медицинской и фармацевтической науки должна доминировать Децентрализованная модель (гибкость, рыночность) основными пунктами, которыми являются: 1) изменение статуса организаций науки для предоставления большей свободы действий; 2) создание временных творческих научных коллективов, предусматривающих привлечение высококвалифицированных специалистов, в том числе, из регионов; 3) для оценки выполнения программ привлечение сторонних международных экспертов и наблюдателей.

Реализация всех планов и программ осуществляется людским потенциалом. Вследствие этого во главу угла поставлено ведение кадровой

Таблица 1. Финансирование прикладных научных проектов в медицине за 1999-2007 годы

Годы	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
тыс. тенге	84769,3	150000,0	200600,0	251700,0	324300,0	494159,0	567658,0	600000,0	910000,0

Таблица 2. Количество НТП в здравоохранении за 1999-2007 годы.

Годы	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Количество	22	22	27	32	33	42	56

Таблица 3. Расходы на приобретение медицинского оборудования за 2003-2007 годы.

Годы	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
тыс. тенге	-	-	442170	421785	762105	980693	772000,0

политики. Начиная с бакалавриата, планируется создавать специальные программы подготовки научных кадров, отдельно готовить менеджеров научных исследований, способных оценить коммерциализуемость научных исследований, в том числе подготовка и переподготовка научных кадров за рубежом.

Как показывает международный опыт, для интеграции казахстанской науки в международное пространство необходимо развитие по системе «открытой модели», где предусматривается активное участие на международных конференциях, поощрение и поддержка ученых, коллективов, увеличение финансирования командировок для участия в международных форумах, на интернет, публикаций в престижных научных изданиях, а также внедрение новых критериев оценки выполнения программ (экспертиза с привлечением международных экспертов, анализ научной продукции, анализ цитируемости).

Целью реформирования медицинской и фармацевтической науки является создание новой организации медицинской и фармацевтической науки на основе внедрения рыночной системы менеджмента, укрепления связи с медицинским образованием, практическим здравоохранением, ориентированной на интеграцию в международное научное пространство.

В настоящее время всем известна основная практика проведения научных исследований в Казахстане. Для соответствия требованиям конкурентоспособности науки необходимо: 1) отойти от практики «копирования»; 2) отойти от практики «изобретения велосипеда»; 3) приобщение к мировой науке через внедрение заимствованных технологий; 4) выход на международную арену посредством публикаций в престижных журналах, имеющих международный рейтинг; 5) интеграция науки, практики и образования.

Современная действительность терапевтической практики показывает, что почти каждый терапевтический больной нуждается в осмотре и консультации широкого круга специалистов (рис. 5). К 50-60 годам человек обращается к врачу с массой сопутствующих заболеваний, при котором вызывает практическое затруднение выявление первичного патофизиологического механизма развития болезни.

С позиции мультисистемности поражения органов и систем заслуживает внимание патология называемая «метаболический синдром» (МС), включающей «смертельный квартет»: ожирение, гипертония, гиперлипидемия, СД. Столь эмоциональное выражение связано с высоким риском летальности при групповом выявлении указанных патологических состояний у одного и того же больного. В изучении МС основное внимание международных исследователей занимает абдоминальное ожирение.

Абдоминальное ожирение – фактор риска следующих синдромов и болезней, как

АГ, дислипидемия, ранний атеросклероз/ИБС, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушенная толерантность к глюкозе либо СД 2 типа, нарушение гемостаза, гиперурикемия/подагра, микроальбуминурия, репродуктивная дисфункция; онкологические заболевания; синдром апноэ; ЖКБ и МКБ; остеопороз [4, 5, 6].

По данным литературы [7] выявлена прямая связь между инсулинорезистентностью (ИР), гиперинсулинемией (ГИ) и индексом массы тела (ИМТ) (рис. 6).

Как видно по данным рисунка 6, с увеличением ИМТ прямо пропорционально увеличивается инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [8].

Ожидаемая продолжительность жизни больных АГ и СД 2 типа возрастает по мере снижения массы тела (рисунок 7).

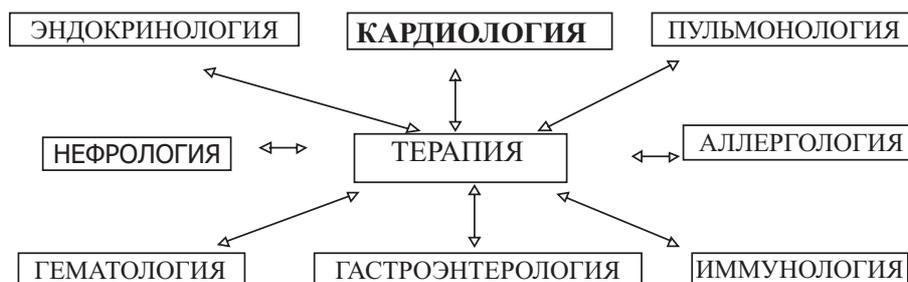


Рис. 5. Интегрированная терапевтическая наука.

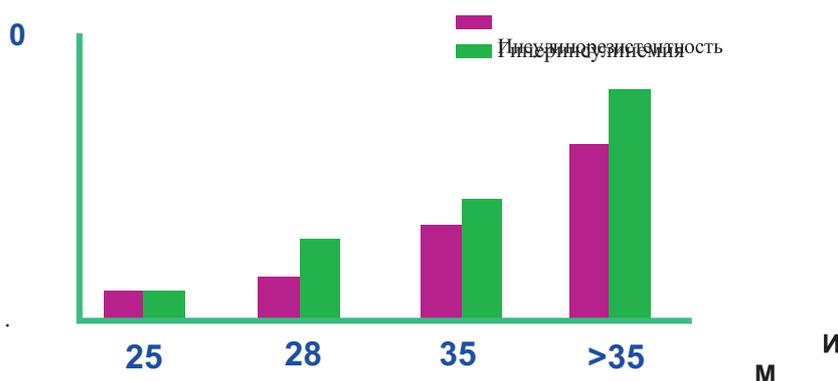
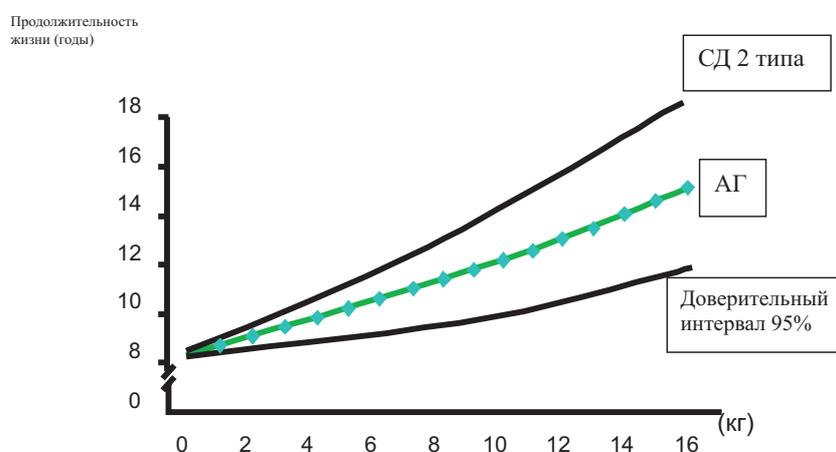


Рис. 6. Взаимосвязь между ИР, ГИ и ИМТ



Снижение массы тела в течение 12 месяцев.

Рис. 7. Ожидаемая продолжительность жизни больных АГ и СД 2 при снижении ИМТ.

Из рис. 7 видно, что с достоверностью ($p < 0,05$) больные с СД 2 типа и АГ при снижении у них веса тела увеличивается продолжительность жизни от 8 до 18 лет в зависимости от снижения веса тела от 2 до 16 кг [8, 9].

В настоящее время в НИИ разработаны и продолжают разрабатываться уникальные способы диагностики, лечения и профилактики СЗТЗ. Однако в настоящее время у научного сотрудника отсутствует мотивация для их внедрения, кроме административных рычагов, ресурсы которых, как известно, ограничены в плане перспективы науки. И дело не только в коммерции, а в методологии внедрения.

В поступательном движении общества мощным стимулом технического прогресса является своевременное внедрение достижений науки в практику.

Нужно внедрять новое, и новое приносит пользу эффективнее. Следовательно, успех в работе НИИ, зависит от связующих звеньев меж-

ду наукой и практикой, основной деятельностью которых должно стать внедрение достижений науки в практику лечебных учреждений.

Таким образом, внедрение новых технологий в медицине может существенно повлиять на его развитие, и хотелось бы пожелать практическим врачам совместно с научными сотрудниками научно-исследовательских организаций активно включаться в развитие казахстанской медицины путем как оформления собственных рационализаторских и патентоспособных предложений, так и внедрения практически значимых рекомендаций.

В настоящее время направлениями в развитии мирового рынка медицины и фармацевтики являются создание новых медицинских технологий для диагностики, лечения и профилактики заболеваний человека: создание новых медицинских лекарственных, диагностических препаратов на основе молекулярно-клеточных технологий, нанотехнологий; создание новых приборов на основе компьютерных технологий. Сегментами

в развитии мирового рынка медицины и фармацевтики являются профилактика и лечение таких социально-значимых терапевтических заболеваний, как артериальная гипертония, ИБС, сахарный диабет 2 типа, язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), бронхиальная астма и др. аллергозы, «каменные» заболевания (МКБ, ЖКБ и др.), воспалительные заболевания паренхиматозных органов, мужское бесплодие и импотенция.

Актуальные направления в области медицины и фармацевтики для Казахстана:

- диагностика СЗТЗ, потому что уровень оснащенности диагностического оборудования в РК, вследствие экономической инфраструктуры, таможенных и трансграничных проблем, постоянно запаздывает от мирового уровня на 5-6 лет;

- лечение СЗТЗ, так как в настоящее время, об излечении хронических терапевтических заболеваний вследствие развития медицинской науки не может идти речь, задача стоит лишь только в улучшении качества жизни.

- профилактика СЗТЗ, вследствие того, что, в настоящее время в республике нет четко отработанной системы профилактических мероприятий против социально-значимых терапевтических заболеваний.

Для РК актуально создание биотехнологических диагностикумов и новых биопрепаратов, так как в настоящее время подготовлены квалифицированные специалисты в области био- и нанотехнологии.

Наиболее быстродействующие сегменты в медицине и фармацевтике Казахстан. Быстродействующие сегменты в медицине и фармацевтике Казахстана – это развитие специализированных служб (туберкулез, онкология, СПИД, кардиология и кардиохирургия, охрана материнства и детства, биотехнология, эндокринология, геронтология), а также развитие фармацевтических заводов, и соответствующее развитие баз для проведения доклинических и клинических исследований.

Следующим быстродействующим сегментом в медицине является введение автоматизированных и персональных методов диагностики крови, мочи и др. биологических жидкостей организма, потому что в лабораторной диагностике идет тенденция персонализации и упрощения методов диагностики. Быстродействующим сегментом в фармации является, во-первых, введение медикаментозных методов борьбы с симп-

томами повышения уровня АД, температуры тела, глюкозы в крови, аллергенов в крови, иммунокомплексов в крови, шлаков в крови и т.п.

В терапевтической медицине следует развивать эффективные методы борьбы с установленными в 2003 году ВОЗ основными и ведущими ФР СЗТЗ. А также необходимо развивать кардиохирургические методы лечения, новые методы транспортировки лекарственных препаратов, прикладную молекулярную медицинскую генетику, хронобиологические методы диагностики и лечения. Перспективно развивать именно те способы лечения, которые приводят не к замещению функции органов или тканей, а те, которые бы приводили к физиологической экономии их работы. В фармацевтике – развитие биотехнологии и нанотехнологии в медицине.

Уникальные проекты (ноу-хау) в области медицины и фармацевтики в Казахстане, которым следует уделять внимание и которые имеют перспективу на мировом рынке, это:

- стволовые клетки (ТОО «Стем кор», НЦ хирургии им. А.Сызганова, НИИКиВБ);

- изучение полиморфизма генов (НИИКиВБ);

- новые физиологически экономичные методы доставки лекарственных препаратов до органа-мишени (НИИКиВБ);

- повышение адаптационных возможностей организма в экстремальных условиях окружающей среды (НИИКиВБ, НЦ биотехнологии);

- методы диагностики и лечения на основе хронобиологических методов диагностики и лечения (НИИКиВБ, НЦ биотехнологии);

- создание новых препаратов для лечения различных заболеваний человека на основе нанокапсул отечественного производства, новых препаратов на основе сверхмалых доз эндогенных антител (НИИКиВБ, НЦ биотехнологии);

- разработка новых технологий по биоуправлению при СЗТЗ (НИИКиВБ, НЦ биотехнологии).

В НИИ КиВБ в настоящее время проводится 3 научно-исследовательских проекта, связанных с созданием новых нанопрепаратов, новых методов диагностики заболеваний. Проектодержатель НИИ КиВБ: «Разработка новых подходов диагностики и лечения мультифакторных заболеваний»; «Разработка системы транспорта лекарственных средств при коррекции миокардитов»; «Разработка технологии создания биомодельной системы транспорта лекарственных

средств для коррекции социально-значимых заболеваний».

Ситуация на фармацевтическом рынке Казахстана. За последние 3 года наблюдается большая экспансия зарубежных лекарственных препаратов. Однако новых отечественных препаратов, которые прошли все стадии испытаний и внедрены в производство, единицы. Лишь единично появляются отечественные бренды некоторых фармацевтических препаратов. В последние годы активность отечественных фармацевтических производителей активизируется, однако, количество наименований производимых лекарственных препаратов до сих пор крайне недостаточно.

Изменились ли потребности казахстанских потребителей в определенных лекарственных средствах? Если да, то с чем это связано?

Да, изменились, во-первых, в сторону необходимости потреблять более мощные по механизму действия лекарственные препараты, во-вторых, в сторону потребления комплексной терапии. Особенностью течения хронических терапевтических заболеваний является появление со временем абстинентной реакции организма, поэтому приходится постепенно с возрастом повышать дозировку лекарств, а порой переходить на более сильные и комплексные препараты.

Увеличилась потребность в кардиологических, противовоспалительных, антибактериальных препаратах, антибиотиках, препаратов для лечения инфекционных заболеваний. Все это связывается с увеличением заболеваемости СЗТЗ.

Ситуация на рынке медицины республики, можно сказать, неблагоприятная для инвестиций в развитие отечественного фармацевтического производства вследствие достаточно широкого ввоза импорта недорогих по цене дженериков оригинальных препаратов в республику из развивающихся стран. Однако ограничивать импорт жизненно важных лекарственных препаратов в республику нельзя, чтобы не снижать доступности лекарственных препаратов для населения. Необходимо проводить здоровую финансовую политику в производстве отечественных фармацевтических препаратов (глидеренин, гликардин, арглабин и др.).

Ситуация на рынке медицины республики прямо пропорционально связана с увеличением заболеваемости СЗТЗ.

Также следует отметить, что в последние годы с улучшением качества жизни граждане респуб-

лики стали приобретать оригинальные, следовательно, более дорогие препараты. Для серьезных изменений необходимы конкурентоспособные отечественные производители медицинского оборудования и лекарственных препаратов.

Основные проблемы медицины и фармацевтики Казахстана:

Уменьшается количество медицинских специалистов, врачей, участвующих в доклинических и клинических исследованиях.

Страдает качество обучения и повышения квалификации медицинских работников. В технологии лечения и профилактики СЗТЗ основной упор происходит на методику терапии замещения, тогда, как из истории развития медицины известно, что при частом проведении заместительной терапии происходит депрессия аналогичных механизмов организма.

В рыночных условиях республики медицинским организациям необходимо дать более полную свободу в оказании медицинских услуг населению, открытие хозрасчетных услуг в рамках ТОО. В условиях здоровой конкуренции данное мероприятие соответственно приведет к повышению качества муниципальных медицинских услуг, эффективного внедрения инновационных технологий лечения, диагностики и профилактики.

В области фармацевтики. Излишне много регламентирующих законов, многоступенчатый процесс согласований для утверждения лекарственного препарата к прохождению его в доклинические и (или) клинические исследования. Необоснованно много контролирующих органов. Нет урегулированного налогового кодекса для отечественных производителей.

Роль биотехнологий в фармацевтике и медицине Казахстана. Биотехнология не только помогает решать задачи, которые давно ставила перед биологией производственно-техническая практика, но и намечает пути принципиально нового биологического производства. Стремительно расширяющиеся знания о процессах жизнедеятельности позволяют не только приспособливать эти процессы для практических целей, но и управлять ими, а также создавать весьма перспективные в практическом отношении новые системы, не существующие в природе, хотя и аналогичные существующим.

Вследствие этого роль биотехнологии в фармацевтике и медицине состоит в создании препаратов, повышающих структурно-функциональ-

ную регенераторную способность органов и тканей, более доступных быстродействующих и высокоэффективных лекарственных препаратов, персональных диагностикумов, действенных профилактических мер на основе обнаружения нового этиопатогенеза развития заболевания в терапевтической практике.

Необходимо развивать следующие направления биотехнологии в медицине и фармацевтике:

1. Трансплантология и учение о стволовых клетках.

2. Увеличение продолжительности жизни человека.

3. Новые пути и методы транспорта лекарственных препаратов до органа-мишени для достижения известной цели фармацевтической науки, как «получение больших клинических эффектов с помощью малых доз» и «суперизбирательность лекарственных препаратов».

4. Создание новых лекарственных нанопрепаратов и диагностикумов на основе сверхмалых доз к эндогенным регуляторам.

5. Методы восстановления энергии организма, повышения адаптационных возможностей человека в экстремальных условиях.

В настоящее время в Казахстане создана стройная идеологическая, политическая и экономическая система для развития отечественной медицины. Поэтому считаем, что для реализации поставленных задач необходимо «создать» качественные людские ресурсы, которые могут возникнуть только в обстановке здоровой конкуренции. Как известно из развития истории человечества, полноценная конкуренция создается в благополучной в демографическом отношении стране.

Демография нашей республики, связанная с малой плотностью (5,5 человек на 1 км²) населения (тогда как в индустриальной развитых странах плотность населения не менее, чем 80 человек на 1 км²), может являться основным барьером в развитии конкурентоспособности какой-либо отрасли. Население страны играет важную роль в предоставлении качественных производительных умов и рабочей силы, так как кадры «закаляются» в условиях наличия конкурентной среды.

Существуют также барьеры, препятствующие развитию рынков медицины и фармацевтики в стране, это отсутствие современной оборудованной базы для проведения стандартных доклинических и клинических исследований. Отсутствие законодательных налоговых преференции для

материально-технического оснащения субъектов здравоохранения республики.

Необходимо предпринять следующие меры:

Развивать национальную идеологию в развитии общества, интегрированного с международным сообществом. Для повышения в республике здоровой конкуренции и интеллектуальной потенции необходимо привлечение ведущих зарубежных умов и рабочей силы. Уменьшить число подзаконных актов в области медицины и фармацевтики, дать налоговые преференции для отечественных производителей.

Развивать доклиническую и клиническую базы для исследования фармакологических препаратов.

Внедрять системы закономерности воспроизводства населения, а также снижения смертности населения от терапевтических заболеваний. Планирование и развитие адекватной инфраструктуры для будущего подрастающего поколения: образовательное (детские сады, школы, ВУЗы и др.), медицинское (больницы, поликлиники), социальное и др. виды обеспечения.

В работе системы здравоохранения необходима переориентация с лечебной направленности на проведение эффективных профилактических мероприятий, связанных с изменением образа жизни и привычек. Развивать технологии лечения заболеваний с позиции отличного от терапии замещения.

3. Современное состояние и перспективы развития отечественной медицинской науки Казахстана.

Как возможно заинтересовать отечественного научного сотрудника, чтобы он активно начал внедрять полученные им научные разработки? Каким образом можно создать технологию продуктивной мотивации научного сотрудника в инновационной сфере? На сегодня практически единственной мотивацией продвижения науки в Казахстане является механизм получения ученой степени и ученого звания. Конечно, это само по себе немаловажная устоявшаяся система. Однако, гораздо лучше, если бы творческий потенциал человека, уже с ученой степенью, не угасал бы и далее во благо дальнейшего его собственного развития [10].

Для внедрения полученных результатов научно-исследовательских работ в практику необходимы «...заинтересованность частного сектора

экономики...», «... формирование основ «умной экономики», использование новых технологий, идей и подходов, развитие инновационной экономики...», «... ставка на “умную экономику”... с развитием собственного человеческого капитала...» [11].

Только фактор реальной востребованности результатов научных исследований сможет поднять отечественную науку на качественный уровень. Лучшим экспертом результатов научного исследования должна быть их востребованность медицинской практикой.

В Казахстане существуют такие научные разработки, в которых высока востребованность медицинской практикой. Однако от использования медицинской практикой результатов подобного научного исследования «производитель» (ученый) данного научного исследования не получает законных экономических дивидендов. Наверное, поэтому пора создавать в этом направлении соответствующую нормативно-правовую базу.

Для этого необходимы соответствующие законодательные документы, регламентирующие экономические права и обязанности конкурентоспособного научного исследователя. Одним из методов достижения конкурентоспособности научно-исследовательской работы является распространение её результатов среди научного сообщества посредством публикаций.

Публикация научного труда – это та «реклама», которая дает ученому возможность не только быть признанным и (или) узнаваемым, но и иметь объективную и всестороннюю оценку собственного труда. В этой связи зарубежные публикации, несомненно, имеют большее значение в продвижении научного «товара». Публикация в ведущих иностранных журналах должна стать приоритетом для современного научного исследователя нашей республики.

Крупные ученые, которые сегодня нужны Казахстану – это «штучный товар». И государство должно терпеливо и целенаправленно возвращать их [12]. В настоящее время у отечественного научного сотрудника нет реальных мотивационных рычагов на формирование и развитие науки в стране. Но в то же время необходимо отметить, что в последнее время в Казахстане намечается положительная тенденция в этом отношении.

До сих пор наука в Казахстане продолжает развиваться исключительно на основе энтузиазма отдельных личностей [12]. Новые идеи научного направления ведутся исключительно вслед-

ствие каких-то личностных амбиций, целеустремленности и т.д. То есть развитие науки идет не планомерно, не глобально и не систематически, а хаотически и эпизодически.

Медицинская наука до сих пор финансируется по «остаточному» принципу. Например, в «... системе оплаты труда работников государственных учреждений и работников казенных предприятий» указано, что медицинские работники должны финансироваться по категории «G» (согласно постановлению Правительства РК №41 от 11 января 2002 года), это по порядку латинского алфавита находится на седьмом месте по значимости.

Не без этого немаловажного факта медицинская сфера деятельности, как профессиональная сфера, мало привлекательна для талантливой молодежи, которая свое будущее неразрывно связывает с материальной независимостью. До сих пор система отечественной науки держится на принципе «20% работающих», т.е. неофициально считается, что если в научно-исследовательской организации достаточно эффективно будут работать не менее 20% научных сотрудников, то данное предприятие способно выполнять задания, спускаемые с министерства. Естественно, что такая система науки имеет низкий коэффициент полезного действия.

Подобные моменты не повышают мотивацию научного сотрудника к научной работе, напротив, приводят к последующему отставанию от современного уровня науки. В свою очередь, это приводит к тому, что медицинская наука утрачивает способность самосовершенствоваться [12].

Возможно, необходимо разграничить полномочия менеджера от научно-творческой деятельности [13]. Проведение и разработка научных исследований должны быть прерогативой научного исследователя. Поэтому, наверное, необходимо разграничить влияние чиновника на ученого в плане определения научного направления, а также экономически повысить социальный уровень научного сотрудника. А контролирующим фактором для научного сотрудника будет являться конкурентоспособность результатов проводимых им научных исследований в мировом масштабе на основе социальной потребности общества в результатах научной деятельности.

Нередко эти «приоритетные» направления не идут в ногу с современными направлениями мировой науки и по времени запаздывают на несколько лет. В лучшем случае научные направ-

ления идут по направлениям ВОЗ, которые, в свою очередь, устанавливаются на основе проведенных и уже широко известных результатов научных исследований учеными передовых стран [12, 13]. Следовательно, «наша наука» автоматически запаздывает на не менее чем 5-7 лет.

Сам по себе творческий потенциал ученого не может достаточно эффективно контролироваться административными методами по сравнению с тем, когда этот контроль проводился бы с помощью создания экономической заинтересованности. Именно на таких равноправных условиях работает прогрессивная мировая наука.

Система взаимоотношений между обществом и учеными сравнительно различна в странах постсоветского государства и в известных странах с развитой экономикой. Например, в США движущей силой экономики является «научная мысль, идея», точнее наличие «умной идеи». Неважно откуда эта «идея» исходит – от потомка известного (богатого) человека или от социально малозащищенной личности. Научно обоснованная «идея» в условиях экономической необходимости получает право на финансирование и реализацию с последующей экономической отдачей, как для вложенных капиталов, так и для «создателя». Положительные стороны: развитие и конкуренция идеи, дальнейшая поддержка «умов», поиск новых идей, повышение производительности труда за счет повышенного интереса, внедрения результатов «умных идей». Конечно, есть и отрицательные стороны данной системы, такие как принижение и слабая выраженность достоинства личности после определенного периода творческой работы, когда ученый при «истощении» творческого потенциала становится «выброшенным за борт» вследствие поиска работодателем «свежих» умов. Но данные отрицательные стороны нивелируются, если личность, постоянно работая над собой, регулярно генерирует новые идеи.

В постсоветских же странах до сих пор, так или иначе, основная ставка ставится не на фактор «идеи», а на фактор «личности». Пока в проведении НИР будет больше работать принцип «личности», то ждать научно-экономического прорыва в науке нужно будет долго.

Настоящая отечественная государственная система материального обеспечения научного сотрудника не предполагает дифференцированной оплаты труда. Поэтому во всеобщем плане

у научного работника снижена мотивация на результат. Даже в настоящее время, при выполнении научно-исследовательских программ нередко можно стать свидетелем реализации таких производственных тенденций, как «один с сошкой семеро с ложкой», «один пашет, семеро руками машут», «кто предлагает, тот выполняет», «один работает – семеро руководят» и др.

Для повышения эффективной отдачи от функционирования отечественной науки время требует создавать систему поощрения ученого за вклад, за полученный результат. Необходима переориентировка ценностей кадров в науке – увеличить материально-экономические права «умного» научного исследователя, исходя из его индивидуальных возможностей по выполнению научно-технических проектов.

Крайне неравномерное распределение материально-экономических ресурсов на различных уровнях сфер делопроизводства приводят к созданию у людей извращенных психологических тенденций. Например, вследствие того, что у руководителя (менеджера) сосредоточены основные материальные блага, власть, привилегии, практически любой индивид старается стать им. Подобная тенденция снижает мотивацию каждого молодого специалиста становиться профессионалом, так как это «не актуально» для «карьеры».

Попытаемся провести несложное сопоставление. Если некая лаборатория в США получает грант под свой научный проект 5 миллионов долларов, то у нас на примерно такой же проект будет выделено в лучшем случае 5 миллионов тенге. Эта сумма не стоит даже одного процента от американского гранта!

Необходимо развитие тесных отношений между наукой и практикой, так как это отношение будет строиться на принципе социальной и экономической ответственности за разработку. Необходимо ставить ставку на «умную идею». Тогда возникнут условия здоровой конкуренции за создание передовых научных разработок, инновационных технологий, что приведет к неуклонному развитию и к самосовершенствованию не только казахстанской науки, но и казахстанского общества в целом. Так как потребителю будет дана возможность использовать результаты «умных» научных разработок, это, несомненно, приведет к улучшению благосостояния нации.

Выводы и рекомендации

С целью повышения конкурентоспособности

казахстанской терапевтической науки и медицинской терапевтической практики на пространстве медицинской науки, а также улучшения координации работы, создания сконцентрированности и сосредоточенности различных профилей терапевтической службы предлагается:

1. Коренное улучшение профилактической помощи на основе изучения фундаментальных факторов риска в развитии социально-значимых терапевтических заболеваний и смертности среди населения.

2. В деятельности системы здравоохранения необходимо переходить от лечебно-ориентированной модели к профилактико-ориентированной модели.

3. Разработать научно обоснованные и эффективные профилактические мероприятия.

4. Развивать технологии лечения терапевтических заболеваний с позиции отличного от терапии замещения. Разработать научно обоснованные и эффективные профилактические мероприятия, связанные с изменением образа жизни и привычек.

5. Обеспечение координации внутритерапевтической науки и практики, подготовка высококвалифицированных профессиональных кадров по терапии для республики.

6. Внедрение принципов рыночного здравоохранения: дифференцированная и индивидуальная заработная плата практического врача, научного сотрудника, создание здоровой конкурентной среды и транспарентных форм правления. Рыночное здравоохранение и коммерциализуемость – источники инновации.

7. Стремиться к реальному удовлетворению потребности населения республики во врачах терапевтического профиля.

8. Повысить социальную значимость медицинского работника путем повышения базовой заработной ставки медицинского работника, а также адекватного внедрения системы дифференцированной заработной платы, нацеленной на конечный результат.

9. Необходимо обучить правилам оказания первой медицинской помощи парамедиков (полицейские, пожарные, сотрудники МЧС).

10. При проведении научно-исследовательских работ необходимо нацеливаться на получение продукции, которая могла бы быть конкурентоспособной (deliverables). Создать нормативно-правовые условия, позволяющие ученому продавать собственные результаты научной деятельности.

11. Для реализации этих проектов необходима юридически обоснованная поддержка, планомерная научно обоснованная политика и подготовка нормативных документов в области внутренних болезней.

Таким образом, в целях интеграции науки, практики и образования в области внутренних болезней в условиях интеграции, повышения социального статуса и личной заинтересованности научного сотрудника в развитии отечественной науки, стимулирования инновационной политики в практику, реализации принципа «дифференцированной оплаты ученых».

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Ошакбаев К.П., Боборыкин В.М., Идрисов А.С., Абылайулы Ж., Аманов Т.И., Абдукаримов Б.У., Абдикалиев Н.А., Аканов А.А., Бенберин В.В., Шокарева Г.В., Маншарипова А.Т., Молдабек Г.К., Нурпеисов Т.Т., Нурпеисов Т.Н., Бекжигитов С.Б., Атарбаева В.Ш., Кошумбаева К.М., Имантаева Г.М. Терапевтическая служба Республики Казахстан: показатели, тенденции, проблемы, научно обоснованные подходы к совершенствованию, современные модели профилактической системы здравоохранения. Монография подготовлена под руководством д.м.н., профессора Изатуллаева Е.А. - Алматы, 2010. - 315 с. - ISBN 9965-15-834-7.

2. Широков Е.А. Пять парадоксов современных представлений о профилактике инсульта. //Клин. Мед, №8. – 2005. – С.81-84.

3. Perry I.J. Homocysteine and risk of stroke. *Cardiovasc. Risk.* 1999; 6: 235-240.

4. Аничков Д.А., Шостак Н.А. //Клин. Мед. 2004; 12: 27-30.

5. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June 1997. Geneva; 1998.

6. Татонь Я. Функция жировой ткани. В кн. «Ожирение патофизиология, диагностика, лечение». Пер. с польск. Варшава, 1981. –363с. (С.52-57).

7. Дворяшина И.В. Ожирение и инсулинорезистентный метаболический синдром при ИБС. Автореф. Дисс. Д.м.н., Архангельск, 2001. – 46с.

8. Lean et al. *Diabet Med* 1990. – 7. – P. 228-233.

9. Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) and atherosclerosis/ Bruunsgaard H., Skinshøj P., Pedersen A.N., Schroll M., Pedersen B.K. // *Clin. and Exp. Immunol.* – 2000. – 121, № 2. – С. 255–260.

10. Аканов А.А., Тулебаев К.А., Кутлмуратов А.Б. Здоровье и его развитие как социально нормируемые сущности. //Медицина, 2004. - №5. – С.13-17.

11. Послание Президента Республики Казахстан Н.Нарзарбаева народу Казахстана «Новый Казахстан в новом мире», Астана, 28 февраля 2007 г.

12. Аканов А.А. Здравоохранение Казахстана: на пороге структурных преобразований (взгляд в будущее). – Астана, 2006. – 219 с.

13. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: Пер. с англ. /Под ред. Ю.Л. Шевченко и др. – 2-е изд., – М.: ГОЭТАР-МЕД, 2002 – 1248 с.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИММУНОЛОГИЯ**ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИММУНОЛОГИЯ**д.м.н., проф. *ШОРТАНБАЕВ А.А.*, д.м.н., проф. *ДМИТРОВСКИЙ А.М.***I. Анализ современного состояния и тенденций развития мировой и отечественной науки**

Перед инфекционными болезнями как наукой в настоящее время встают следующие проблемы:

1. Проблемы, связанные с изменениями экологии, в том числе социальной экологии, и как следствие:

- изменение популяционного иммунитета человека, что в свою очередь приводит к изменению течения и проявлений инфекционных заболеваний (The Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer; Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv; Maccabi Healthcare Services, Tel Aviv; Central Laboratories Ministry of Health, Jerusalem, Israel);

- изменение спектра инфекционных болезней, активное развитие и адаптация к условиям социальной экологии условно-патогенной флоры (кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ);

- течение инфекций на фоне другой патологии (Stanford University, Stanford, California; Santa Clara Valley Medical Center, San Jose, California, USA; кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ);

- сочетанное течение инфекций (микст-инфекционный процесс, что наиболее типично для ВИЧ-инфекции, т.н. СПИД-ассоциированные инфекции), включая ВИЧ, туберкулез, парентеральные вирусные гепатиты, зоонозные инфекции или паразитозы (кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ);

- изменение свойств возбудителей, в том числе нарастание лекарственной резистентности (Universite Paris 5, Paris; Hopital Avicenne, Bobigny; Universite Paris 13, Bobigny, France; Taipei Medical University-WanFang Hospital, Taipei; National Taiwan University Hospital, Taipei; Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan);

2. Проблемы, связанные с появлением новых инфекционных болезней (в том числе, таких, как ВИЧ-инфекция, контагиозные геморрагические лихорадки, риккетсиозы и эрлихиозы, боррелиозы, иерсиниозы, атипичная пневмония или ТОРС,

прионные болезни, новые субтипы гриппа А), а также reemerging, т.е. вновь активизирующиеся опасные инфекционные болезни – листериоз, холера, герпесвирусные инфекции.

3. Проблемы, связанные с инфекциями, протекающими не столь манифестно и ярко, не приносящими немедленно тяжелых осложнений и высокой летальности, но приводящие к отдаленным серьезным последствиям, включая онкологические процессы и значительную инвалидизацию и летальность (хронические парентеральные гепатиты, герпесвирусные инфекции, папилломавирусы, риккетсиозы, боррелиозы).

В связи с вышеизложенным основные научные исследования сосредоточены в соответствующих направлениях:

• Изучение клиники как известных инфекционных болезней, изменяющих свои проявления, так и вновь появляющихся инфекций, последнее является важным, так как идет постоянное пополнение наших знаний о них (Fudan University, Shanghai, People's Republic of China; кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ).

• Изучение их эпидемиологии (экологии), т.е. условий, способствующих их возникновению (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; Instituto de Virologia «Dr. J. M. Vanella,» Cordoba; Centro de Investigaciones Entomologicas de Cordoba, Cordoba; Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas «Dr. J. Maiztegui,» Buenos Aires, Argentina; Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Spain; кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ).

• Новым является изучение генотипа возбудителей инфекционных болезней (молекулярной эпидемиологии), прежде всего вирусных инфекций (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; National Institute for Public Health and the Environment, Biltoven, the Netherlands; Public Health Agency of Canada, Winnipeg, Manitoba, Tunney's Pasture, Ottawa, Ontario, Canada; Instituto de Diagnostico y

Referencia Epidemiologicos, Mexico City, Direccion General de Epidemiologia de la Secretaria de Salud, Mexico City, Mexico; Laboratoire National de Sante, Luxembourg; Robert Koch-Institute, Berlin, Germany; Hebrew University–Hadassah Faculty of Medicine, Jerusalem, Israel; кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ).

- Совершенствование эпиднадзора, внедрение стандартных определений случая, протоколов лабораторных исследований и стандартов эпидемиологического расследования (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, Maryland, USA; US Army Medical Research and Materiel Command, Fort Detrick, Maryland, USA; Phramongkutklo Hospital, Bangkok; Armed Forces Research Institute of Medical Sciences, Bangkok, Thailand; кафедра инфекционных и тропических болезней, кафедра эпидемиологии КазНМУ).

- Активная разработка и внедрение новых компьютерных технологий, направленных как на диагностику, так и на эпидемиологический анализ и контроль заболеваемости (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA).

- Совершенствование лабораторно-этиологической диагностики, разработка и внедрение новых методов диагностики (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ).

- Совершенствование лечения путем разработки как этиотропных препаратов, направленных на бактерии и вирусы, так и патогенетических препаратов.

- Совершенствование профилактики путем разработки новых вакцин и других иммунобиологических препаратов.

4. Изучение клинических и эпидемиологических проявлений инфекционных болезней.

Изучение географически привязано к местам распространения инфекций или их появления.

В последние годы появились новые опасные инфекции с угрозой глобального распространения – это ТОРС, «Птичий грипп» (грипп А H5N1); обе эти инфекции появились в Юго-Восточной Азии (прежде всего – Китай), а также «свиной грипп» (грипп А H1N1), появившийся в Мексике.

Разработка клинических и эпидемиологических проявлений этих инфекций активно проводи-

лась в Китае (Guangxi Center for Disease Control and Prevention, Nanning; Xiamen University, Xiamen, People's Republic of China), Вьетнаме (National Institute of Hygiene and Epidemiology, Hanoi, Vietnam; Pasteur Institute, Ho Chi Minh City, Vietnam), Таиланде, Японии, а также специалистами Европейских и Американских Центров по контролю за заболеваемостью (CDC), и рядом университетов (Universite Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; University of New Hampshire, Durham, New Hampshire, USA; and Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy).

Причем в кратчайшие сроки были проведены не только клинические и эпидемиологические исследования, но были выделены возбудители, изучены их свойства, определены их генетические параметры, разработаны диагностические средства.

В результате проблема ТОРС в настоящее время практически решена.

В отношении «Птичьего гриппа» (H5N1) разработаны и внедрены системы глобального эпиднадзора (CDC, Atlanta, USA) и диагностические, лечебные и профилактические препараты.

В отношении «Свиного гриппа» (H1N1) также уже разработаны и внедрены системы эпиднадзора (CDC, Atlanta, USA), разработаны и испытаны диагностические, лечебные и профилактические препараты (фактически в течение менее чем одного года).

Несколько ранее подобные исследования были развернуты в отношении ВИЧ-инфекции, что позволило в считанные годы выявить возбудителя и изучить его основные свойства, а также эпидемиологические и клинические проявления (в основном, усилиями Американской и Европейской школ).

В настоящее время продолжается изучение патогенеза (в частности иммунопатогенеза), лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

Изучение эффективности и мониторинг антиретровирусной терапии проводится на основании определения степени вирусной концентрации в крови (ПЦР), которая обратно коррелирует со степенью подавления размножения вирусов. Поэтому уделяется большое внимание разработке чувствительных методов и тест-систем для определения вирусной нагрузки.

Проводится изучение распространенности, клинических проявлений и последствий таких

инфекций, как хантавирусные инфекции, клещевой энцефалит, лихорадка денге, лихорадка Западного Нила, герпесвирусная инфекция, папилломавирусная инфекция, риккетсиозы, эрлихиозы, боррелиозы (в основном, усилиями Американской и Европейской школ, но также и кафедрой инфекционных и тропических болезней КазНМУ).

5. Совершенствование лабораторно-этиологической диагностики, разработка и внедрение новых методов диагностики.

В настоящее время основными методами лабораторно-этиологической диагностики становятся иммуноферментный анализ (ИФА – ELISA) и полимеразная цепная реакция (ПЦР – PCR). Именно в развитии этих основных направлений диагностики сосредоточено большинство современных разработок.

Иммуноферментный анализ развивается, прежде всего, в области вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, а также происходят разработки в области туберкулеза, инфекций, передающихся половым путем, особоопасных и зоонозных, а также паразитарных инфекций.

Проводятся исследования, направленные на изучение чувствительности и специфичности новых тест-систем, разработка тестов, направленных на определение антигенов и токсинов возбудителей, а также экспресс-тесты для предварительной реакции в считанные минуты «у постели больного».

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) развивается в области нового направления real-time PCR, т.е. ПЦР в реальном времени, с компьютерной системой учета и визуализации реакции, а также создания новых праймеров для изучения генетических особенностей и определения происхождения штаммов возбудителей, что важно для эпидемиологических исследований и разработки профилактических программ (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; Fort Collins, Colorado, USA; University of Wurzburg, Wurzburg, Germany; University of Muenster, Germany; Robert Koch-Institute, Berlin, Germany, а также и кафедрой инфекционных и тропических болезней КазНМУ – чиповая технология ПЦР диагностики).

6. Совершенствование эпиднадзора за инфекционными заболеваниями.

Данное направление основано на развитии науки в нескольких направлениях:

- разработка и совершенствование стандартных определений случаев, что позволяет создать классификацию диагнозов на основе простых, объективных и унифицированных критериев (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ, кафедры инфекционных болезней Западно-Казахстанского медицинского университета; Международного Казахско-Турецкого университета);

- разработка и внедрение современных диагностических методов и протоколов лабораторных исследований, позволяющих перейти от подозрения на ту или иную инфекцию (предположительный случай) к бесспорно доказательному диагнозу (подтвержденный случай), причем вне зависимости от квалификации специалистов (кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ);

- разработка и внедрение методов аналитической эпидемиологии (т.е. методов доказательной медицины в эпидемиологию), позволяющих объективно выявлять причинно-следственные связи и находить источники инфекции, пути и факторы их передачи и условия, способствующие их возникновению (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; кафедра инфекционных и тропических болезней, кафедра эпидемиологии КазНМУ);

- разработка компьютерных программ (инновационных технологий), позволяющих быстро и достоверно анализировать данные и компьютерных систем и сетей, позволяющих оперативно обеспечивать соответствующей информацией все заинтересованные стороны (от рядовых инфекционистов и эпидемиологов до республиканской СЭС и МЗ) (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA);

- разработка профилактических программ, направленных не только на специфическую иммунопрофилактику, но также и на изменение поведенческих стереотипов (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; кафедра инфекционных и тропических болезней, кафедра эпидемиологии КазНМУ).

Последнее направление очень важно для инфекций, передающихся половым, а также парентеральными путями. Так, показано существование ряда поведенческих факторов, способствующих распространению ВИЧ/СПИД. В связи с этим, помимо лабораторных исследований, важ-

ное значение в анализе эпидемии ВИЧ/СПИД имеет сбор информации о поведенческих факторах риска. На этом принципе основано второе поколение эпиднадзора за ВИЧ/СПИД, активно внедряемое в настоящий момент в странах центрально-азиатского региона (Казахстан, Киргизия, Узбекистан, Таджикистан). Новым является изучение наличия полового пути передачи листериоза, иерсиниозов, клебсиеллеза, а также преобладание полового пути заражения вирусным гепатитом В (кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ).

Таким образом, возникает объективная необходимость проводить систематический мониторинг ситуации и в соответствии с этим корректировать направления научных исследований.

7. Совершенствование лечения.

Исследования направлены на создание новых эффективных антибактериальных препаратов, прежде всего противотуберкулезных, а также широкого спектра действия.

Исследования направлены на создание новых противовирусных препаратов прежде всего в лечении вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции и гриппа.

В ведущих западных странах ведутся регулярные разработки по созданию все новых препаратов и схем лечения ВИЧ-инфекции. На территории Казахстана используются препараты зарубежных производителей, но регулярно корректируются протоколы лечения с учетом региональных особенностей, и на основе данных мониторинга за ВИЧ-инфицированными, получающими антиретровирусную терапию.

Активное участие в испытании и внедрении эффективных препаратов и прогрессивных схем лечения в отношении ВИЧ-инфекции, парентеральных вирусных гепатитов, конго-крымской геморрагической лихорадки, хантавирусной инфекции, герпесвирусной инфекции, папилломавирусной инфекции, ряда бактериальных, риккетсиозных, эрлихиозных и боррелиозных инфекций принимают кафедры инфекционных и тропических болезней, детских инфекций КазНМУ, а также кафедры инфекционных болезней Западно-Казахстанского медицинского университета и Международного Казахско-Турецкого университета.

8. Совершенствование профилактики.

Исследования направлены на создание новых вакцин в отношении ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов, гриппа, в том числе гриппа А H5N1, H1N1, папилломавирусной инфекции, а также в

отношении особо опасных патогенов, как вирусных (геморрагические лихорадки), так и бактериальных.

В настоящее время активно разрабатываются вакцины и лекарственные препараты, обладающие специфическим действием по отношению к отдельным молекулярным разновидностям вируса ВИЧ, вируса гриппа, папилломавируса, хантавирусов, вирусов Конго-Крымской геморрагической лихорадки и клещевого энцефалита.

II. Анализ достижений и тенденции развития ведущих научных школ Казахстана и развитых стран мира.

В Республике Казахстан имеется несколько школ в области инфекционных болезней соответственно медицинским университетам.

Школы Национального медицинского университета (Алматы), Казахстанского (Астана), Карагандинского, Западно-Казахстанского (Актобе), Семипалатинского Университета и Международного Казахско-Турецкого Университета (Туркестан - Шымкент).

В основном отечественные инфекционные школы занимаются изучением клинических проявлений, патогенеза и лечением краевой патологии в рамках инициативных тем.

Кафедры инфекционных болезней базируются в региональных (городских и областных) инфекционных клиниках и в большинстве своем не определяют стратегию инфекционной службы, играя второстепенную роль по сравнению с администрацией больниц (например, в Алматы). С другой стороны, необходимо отметить сильные позиции кафедр в Астане, Караганде, Актобе и Семипалатинске.

Необходимо отметить, что многие кафедры инфекционных болезней объединены с другими направлениями – эпидемиологией, кожно-венерологией и т.п. Такое объединение скорее снижает, чем повышает уровень исследований именно по инфекционным болезням.

К сожалению, инфекционные кафедры не имеют собственных лабораторий и вынуждены использовать в лучшем случае лаборатории других кафедр (лишь Национальный медицинский университет в Алматы имеет достаточно хорошо оборудованную лабораторию). Чаще всего кафедры инфекционных болезней вынуждены работать на базе больничных лабораторий, лабораторий СЭС или изыскивать другие возмож-

ности, зачастую используя личные контакты.

Оснащенность большинства сотрудничающих с кафедрами инфекционных болезней лабораторий не имеет современного оборудования и не отвечает современным международным требованиям, также как и исследования, проводимые в этих лабораториях.

Тем не менее, инфекционные школы в Республике Казахстан достигли очевидных успехов в направлениях изучения экологии, эпидемиологии, клинических проявлений, патогенеза, диагностики и лечения ряда инфекционных болезней:

- салмонеллезы, иерсиниозы, бруцеллез (кафедра инфекционных и тропических болезней, кафедра детских инфекций КазНМУ, а также кафедра инфекционных болезней Западно-Казахстанского медицинского университета);

- листериоз (кафедра инфекционных и тропических болезней, кафедра детских инфекций КазНМУ, а также кафедра инфекционных болезней Западно-Казахстанского медицинского университета и Международного Казахско-Турецкого университета);

- клебсиеллез (кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ);

- хантавирусная инфекция, конго-крымская геморрагическая лихорадка (кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ, а также кафедра Международного Казахско-Турецкого университета);

- парентеральные вирусные гепатиты и туберкулез (кафедра инфекционных и тропических болезней, кафедра эпидемиологии КазНМУ);

- трансмиссивные инфекции, передаваемые клещами (кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ);

- синдром первичного кожного аффекта (кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ, а также кафедра инфекционных болезней Международного Казахско-Турецкого университета);

- геликобактерная инфекция (кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ);

- паразитозы и гельминтозы (кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ, а также кафедра инфекционных болезней Международного Казахско-Турецкого университета);

- тропические болезни (кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ, а также кафедра инфекционных болезней Международного Казахско-Турецкого университета);

- холера (кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ, а также кафедра инфекционных болезней Южно-Казахстанской фармацевтической академии);

- сибирская язва и пастереллез (кафедра инфекционных и тропических болезней КазНМУ, а также кафедра инфекционных болезней Международного Казахско-Турецкого университета);

III. Выводы и рекомендации для Казахстана

Разработки научных тем, связанных с серьезным изучением патогенеза инфекционных заболеваний на кафедрах инфекционных болезней, с одной стороны, в основном опирается на личный энтузиазм исследователей, с другой, как правило, не может проводиться на уровне сравнимом с международными требованиями.

Исследования в области инфекционных заболеваний не могут не опираться на корректную верификацию болезни, однако даже в Алматы (городская клиническая инфекционная больница) уровень подтверждения клинических диагнозов при дизентерии не превышает 30%, салмонеллезов – 25%, иерсиниозов – 15%. Практически отсутствует лабораторно-этиологическая верификация анаэробных возбудителей (кампилобактериоз), вирусов, условно-патогенной флоры, возбудителей зоонозов (за исключением бруцеллеза).

Отсюда и весомость, проводимых нашими инфекционными школами исследований, несравнима с зарубежными исследованиями и цитируемость в зарубежных источниках практически отсутствует, а внутри страны – низкая. Отсюда практически полное отсутствие грантов, хотя привлечение грантов – это единственное, что может помочь нашим инфекционным школам выйти из глубокого кризиса, в котором они, также как и вся инфекционная служба, сейчас находятся.

Сильной стороной наших инфекционных школ является непосредственно клинические исследования, связанные прежде всего с описанием клинических проявлений, что связано с тем, что инфекционных заболеваний в Казахстане имеется достаточно много, причем есть не очень распространенные или даже редкие для остального мира, прежде всего для развитых стран. Это то, по-видимому, направление, которое как раз нам и надо развивать, имея значительную заболеваемость «интересными» для многих ведущих инфекционных школ мира инфекционными болезнями, инфекционные школы Казахстана могли бы

наладить контакты и развернуть совместную исследовательскую деятельность в области изучения клинических проявлений инфекционных болезней, диагностики, эпидемиологии и профилактики этих заболеваний. Это было бы тем более полезно, так как позволило бы с одной стороны привлечь оборудование и диагностические возможности западных школ, с другой – поднять проводимые исследования на мировой уровень, а с третьей – улучшить диагностику инфекционных заболеваний в Казахстане и принести пользу здравоохранению и населению Казахстана.

Вторым сильным направлением наших инфекционных школ является изучение и совершенствование лечения инфекционных заболеваний.

Здесь есть два направления, в которых инфекционных школы Республики Казахстан проводят достаточно много исследований.

Первое заключается в испытании новых антибактериальных препаратов, выпускаемых ведущими зарубежными фирмами, что позволяет совершенствовать лечение и привлекать средства для проведения качественных исследований. Однако здесь есть опасность «рекламы» конкретной фирмы и конкретных препаратов.

Второе направление заключается в создании и испытании отечественных препаратов, в основном патогенетического действия, основанных на местном, чаще всего натуральном сырье. Такие исследования могут финансироваться местными производителями.

Таким образом, казахстанские исследователи не могут составить достойной конкуренции зарубежным центрам в области разработки новых диагностических методов, оборудования, тест-систем, и поэтому, по-видимому, в этом смысле следует пользоваться «продукцией» ведущих исследовательских центров мира.

В то же время надо использовать нашу «монополию» на многие инфекционные заболевания и сосредоточить исследовательскую деятельность на следующих вопросах:

- проблемах, связанных с изменениями экологии, в том числе социальной экологии: изменение популяционного иммунитета человека, что в свою очередь приводит к изменению течения и проявлений инфекционных заболеваний, изменение спектра инфекционных болезней, активное развитие и адаптация к условиям социальной экологии условно-патогенной флоры, течение инфекций на фоне другой патологии, сочетанное те-

чение инфекций (микст-инфекционный процесс), изменение свойств возбудителей, в том числе нарастание лекарственной резистентности);

- изучение клиники как известных инфекционных болезней, изменяющих свои проявления, так и вновь появляющихся инфекций.

- изучение их эпидемиологии (экологии), т.е. условий способствующих их возникновению.

- изучение генотипа возбудителей инфекционных болезней.

- совершенствование эпиднадзора, внедрение стандартных определений случая, протоколов лабораторных исследований и стандартов эпидемиологического расследования.

- разработка и внедрение новых компьютерных технологий, направленных как на диагностику, так и на эпидемиологический анализ и контроль за заболеваемостью.

- совершенствование лабораторно-этиологической диагностики, внедрение новых методов диагностики.

- совершенствование лечения путем внедрения как этиотропных препаратов, направленных на бактерии и вирусы, так и патогенетических препаратов.

Анализ современного состояния и тенденций развития мировой науки в области иммунологии.

В современных условиях особую актуальность представляет изучение действия веществ антропогенного происхождения на живые организмы, системы их жизнеобеспечения и ответные реакции, включая адаптивные. Эта проблема является одной из центральных в общей и экспериментальной экологии. Уровень иммунологической реактивности является индикатором состояния систем жизнеобеспечения – основы здоровья человека.

За последнее время отмечается значительный рост заболеваний, обусловленных нарушениями функций иммунной системы. Возрастает частота хронических патологических процессов, развивающихся на фоне дезадаптации иммунной системы, увеличивается количество донозологических форм иммунных расстройств. Практически нет такого патологического процесса, который в той или иной мере не проявлялся бы на уровне изменений в иммунной системе, которая играет важнейшую роль не только в защите организма от инфекций, но и обеспечивает контроль за его генетическим постоянством, участвует в разви-

тии адаптационных процессов, регулирует на клеточном и молекулярном уровнях взаимодействие различных органов и систем. В связи с этим, патологические процессы, возникающие при самых различных заболеваниях под воздействием множественных повреждающих факторов, рассматриваются только во взаимосвязи с иммунными процессами.

Экологические проблемы современности по своим масштабам условно могут быть разделены на локальные, региональные и глобальные и требуют для своего решения неодинаковых средств решения и различных по характеру научных разработок. Пример локальной экологической проблемы – завод, сбрасывающий без очистки в реку свои промышленные стоки, небезопасные для здоровья людей. Примером региональных экологических проблем может служить Кузбасс – почти замкнутая в горах котловина, заполненная газами коксовых печей и дымами металлургического гиганта, или высыхающее Аральское море с резким ухудшением экологической обстановки на всей его периферии, или высокая радиоактивность территорий в районах, прилегающих к Чернобылю.

Нарастающее загрязнение атмосферы и антропогенное изменение окружающей среды дают основание рассматривать экологию не только как фундаментальную биологическую науку и междисциплинарную область знаний, но и как научную базу системы мероприятий по охране окружающей среды и здоровья населения, что в полной мере относится и к экологической патофизиологии, а также к иммунологии. Экологическая иммунология, как новое научное и учебное направление сталкивается с комплексом социально-биологических проблем. Центральной из них является создание теории и практики экологической иммунологии. Главной задачей экологической патофизиологии и иммунологии является донозологическая диагностика экологически зависимых заболеваний человека, профилактика развития нарушений регуляторных иммунных механизмов [1].

В зарубежной литературе недостаточно освещены вопросы изменения параметров иммунной системы под влиянием экологических неблагоприятных факторов окружающей среды. Само понятие «экологическая иммунология» рассматривается как наука, изучающая причины изменения функций иммунной системы в контексте

эволюции и экологии. Существует понятие «экологические болезни», в которое входит совокупность различных заболеваний и состояний, возникающих при воздействии неблагоприятных экологических факторов (экология инфекционных болезней, астма, рак, дерматит, эмфизема, бесплодие, болезни сердца, зоб, иммунодефициты, отравления, остеопороз, пневмокониоз, синдром хронической усталости) [2, 3]. Имеются единичные упоминания о влиянии неблагоприятных экологических факторов окружающей среды на иммунную систему человека. Например, группа хорватских ученых Риекского университета изучала регуляцию Т-клеток в мониторинге окружающей среды при воздействии летучих органических соединений [4].

Учеными Южного Регионального Климатического Центра (США) проводятся многочисленные исследования по изучению влияния климата на состояние здоровья человека. Изменение климата является самой большой угрозой для здоровья человека в 21 веке [5]. Последствия изменений климата вызывает появление ряда инфекционных заболеваний. Ученые экологического общества Америки доказывают, что обнаружены связи между изменением климата и появлением болезней [6].

В более широком смысле, здоровье человека можно рассматривать как существующие механизмы на пересечении природной среды и среды обитания человека [7]. К мерам по контролю за здоровьем человека в условиях изменяющегося климата относятся расширение базы здравоохранения, улучшение эпидемиологического моделирования, а также развитие сетей общественного наблюдения за состоянием здоровья. Наиболее часто используемые маркеры здоровья человека – смертности и заболеваемости – применяются для анализа различных заболеваний. Во многих эпидемиологических исследованиях эта информация служит в качестве зависимой переменной для статистического моделирования для определения, насколько хорошо здоровье человека коррелирует с климатом, который выступает в качестве независимой переменной или серию независимых переменных (например, дождь, температура). Роль климата в области экологии и динамики заболевания может быть проиллюстрирована разными способами и с различными уровнями сложности. Наиболее полные модели включают экологические, социальные, экономи-

ческие параметры в системе здравоохранения. Использование климатической информации для мониторинга сложных экологических заболеваний является одним из основных приоритетов для эпидемиологических исследований. По результатам этих исследований может быть использовано динамическое моделирование заболеваемости в рамках различных изменений климата. Это потребует более сложных данных климатических изменений, глубокий уровень понимания атмосферной термодинамики в достаточно больших масштабах и применение компьютерного моделирования. Наконец, путем объединения этих знаний, полученных при изучении проблем климата и экологии заболевания, можно разработать и внедрить более надежную и своевременную систему раннего предупреждения [8, 9, 10, 11, 12].

Большой контингент экологических иммунологов проводит изучение влияний экофакторов на иммунную систему птиц и мелких млекопитающих [13, 14].

Сотрудниками Центра экологических и эволюционных исследований в Нидерландах, Департамента морской экологии и эволюции, Королевского Нидерландского института морских исследований и Департамента естествознания проводились исследования в области изучения параметров иммунной системы береговых птиц на северо-восточном побережье Соединенных Штатов при воздействии на них экологических неблагоприятных факторов окружающей среды [15, 16, 17, 18].

Университет Южной Флориды совместно со Смитсоновским научным институтом тропических исследований (Smithsonian Tropical Research Institute) проводил исследования иммунной системы некоторых позвоночных (птицы, мыши, пресмыкающиеся) при воздействии на них неблагоприятных факторов внешней среды. В частности, была изучена антимикробная способность сыворотки крови, продукция про- и противовоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-6, IL-4, морфология лейкоцитов [19].

В последних исследованиях учеными Мичиганского университета показано, что существует большое количество вариантов невосприимчивости к инфекционным агентам у отдельных птиц. У таких птиц функционирование иммунной системы определено как генетическими, так и экологическими факторами. Используя стандар-

тизированные протоколы исследования иммунной системы, была определена количественная оценка отдельных иммунокомпетентных клеток в популяции *Zonotrichia leucophrys oriantha* в Колорадо. Затем изучалось содержание кортикостерона и показателей противомикробного иммунитета. Учеными было установлено влияние экологических факторов на формирование эпидемий инфекционных болезней среди птиц [20].

Научно-исследовательским центром имени Гельмгольца в г. Мюнхен проводятся аналитические исследования в изучении развития заболеваний при воздействии факторов окружающей среды с применением широкого спектра исследований, особенно в области изучения генома, клеточной биологии, биоинформатики, биоматематики, химии, физики и медицины. Проводится исследование молекулярных механизмов развития заболеваний. В будущем центр Гельмгольца планирует развивать свой потенциал в системной, химической и структурной биологии, а также трансляционного исследования и биофизических изображений. Исследовательские проекты центра Гельмгольца сосредоточены на четырех дополнительных тематических областях: экологических факторов и здравоохранения, механизмах здравоохранения и заболеваний, инфекции и иммунитета, экосистем и здоровья. В тематической области «Экологические факторы и здравоохранение» ведущим направлением является изучение механизмов воспалительных заболеваний, обструктивного синдрома и аллергических легочных заболеваний под влиянием неблагоприятных экологических факторов и загрязнителей воздуха. В исследованиях о последствиях загрязнения воздуха будут включены заболевания и сердечно-сосудистой системы. В тематической области «Механистические принципы: здоровье и болезнь» изучаются молекулярные механизмы наследственных заболеваний при помощи экспериментальных моделей на мышах. Кроме того, функциональные модули биологических систем будут определены и уточнены с помощью математического моделирования и моделирования процессов заболевания. В тематической области «Инфекции и иммунитет» уделяется внимание развитию новых принципов иммунной и генной терапевтических стратегий для лечения злокачественных опухолей и хронических вирусных инфекций. Исследования главным образом касаются опухоли кровяной системы. Тема-

тические области «Экосистемы и здоровье» исследуют сложные взаимодействия между абиотическими и биотическими компонентами окружающей среды и их влияния на состояние здоровья людей. Изучение этой тематической области будет способствовать предотвращению экологических заболеваний [21].

Достаточно широко представлены проблемы экологической иммунологии в России и некоторых странах СНГ (Украина, Белоруссия, Узбекистан). В литературных источниках встречается огромное количество работ о влиянии различных экологических факторов на здоровье человека в целом и параметры иммунной системы в частности. Примером научных школ, занимающихся изучением влияния неблагоприятных экологических факторов окружающей среды на состояние здоровья людей, являются:

- научная школа академика Черешнева В.А. при Институте иммунологии и физиологии Уральского отдела Российской Академии Наук. Академиком Черешневым В.А. с соавторами установлены основные закономерности нарушений иммунного гомеостаза при воздействии на организм различных дистрессорных факторов: механических, радиационных, химических, биологических; описаны механизмы развития вторичных, экологически обусловленных иммунодефицитных состояний, разработаны схемы их иммунопрофилактики и коррекции с применением комплекса иммуномодуляторных, адаптогенных препаратов и естественных природных факторов, в частности, спелеотерапии в калийном руднике; обоснована концепция патогенеза ряда соматических болезней млекопитающих, возникновение которых связано с нарушением экологически зависимой цепи «макроорганизм-бактерии-вирусы»; разработаны в эксперименте и клинике принципы иммунокоррекции при различных иммунодефицитных состояниях;

- научная школа Земскова В.М. Ему принадлежат приоритетные работы в области экологической иммунологии по изучению иммунной системы рабочих на вредных производствах органического синтеза, свинцово-цинковой, алюминиевой промышленности и др. Эти работы позволили установить вредное влияние производства и загрязненной среды на иммунную систему человека, разработать целую систему профилактической иммунокоррекции, обеспечившей восста-

новление иммунитета и снижение заболеваемости работников промышленности;

- отдел иммунологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН под руководством профессора Фрейдлина И.С. Сотрудниками отдела разрабатываются проблемы экологической иммунологии, связанные с изучением характера иммунологических сдвигов при воздействии неблагоприятных факторов.

Анализ достижений и тенденций развития ведущих научных школ Казахстана в иммунологии.

Казахстан является местом расположения большого количества регионов, официально признанных зонами экологического бедствия: это регионы влияния полигонов военно-промышленного комплекса бывшего СССР (Семипалатинский регион, Западный и Южный Казахстан), регионы интенсивного промышленного загрязнения продуктами нефтегазохимического, фосфорного производства и предприятий цветной металлургии, последствия интенсивного использования агропромышленных регионов и многое другое (рис. 1). Необходимо отметить, что экологические катастрофы не носят быстротечного характера, а по большей части растянуты во времени (от нескольких лет до десятилетий). Интенсивное промышленное использование регионов с уже сформировавшимися экологическими проблемами приводит к пролонгированию неблагоприятного воздействия экологических факторов на население.

Отечественная иммунология развивается в соответствии с мировой наукой. В частности, Казахским национальным медицинским университетом проводятся исследования в этой области на протяжении 20 лет. Накоплен достаточно большой опыт в проведении массовых иммуноэпидемиологических исследований, иммунологических исследований параметров иммунного статуса, диагностики иммунодефицитных состояний у лиц, подверженных воздействию неблагоприятных экологических факторов окружающей среды. С целью изучения распространенности вторичных иммунодефицитов в Южном регионе Казахстана, а также роли экологических, социально-эпидемиологических, генеалогических, иммунологических и иммуногенетических факторов в формировании иммунологической недо-

статочности сотрудниками кафедры было проведено массовое иммунологическое и иммуногенетическое обследование более чем 26000 человек. Исследования проводились в Южно-Казахстанской области (гг. Шымкент, Жамбыл, Каратау), характеризующейся интенсивной добычей и переработкой соединений фосфора, в Восточно-Казахстанской области (г. Семипалатинск и область), где развита цветная металлургия, и длительное время проводились испытания ядерного оружия, а также в городе Алматы, в котором развита промышленность и наблюдается значительное техногенное загрязнение воды, почвы и воздушного бассейна.

Полученные результаты позволили не только сделать комплексную оценку влияния экологических факторов на формирование иммунологической недостаточности у разных групп населения, но и выявить особенности этого влияния в зависимости от промышленных и генетических факторов.

В результате проведенной работы сотрудниками кафедры был разработан комплексный подход, позволяющий на основе массового анкетирования выявлять группы лиц с различными видами иммунопатологии (инфекционный синдром, аллергический синдром, аутоиммунная патология). В этих группах на основе индивидуального анализа иммунологических показателей и оценки факторов генетического риска по антигенам комплекса HLA проводилось разделение на подгруппы: лиц, которым требуется активное лечение с применением иммунотерапии и последующая иммунореабилитация; и лиц с донозологическими формами нарушений иммунной системы, которым назначаются курсы иммунопрофилактики. Это позволило в ряде случаев провести иммунопрофилактические мероприятия по восстановлению активности иммунной системы в группах лиц с наличием признаков иммунологической дезадаптации, что привело к улучшению их состояния и снижению заболеваемости [22].

Исследования проводились в рамках научно-исследовательских программ Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова:

1) «Научное обоснование формирования вторичной иммунологической недостаточности в экологически неблагоприятных регионах Казахстана, приводящей к развитию наиболее тяже-

лых заболеваний» по научной программе Академии наук РК «Совершенствование и создание принципиально новых методов диагностики и лечения тяжелых заболеваний на основе исследования механизмов влияния экологических, токсико-инфекционных и других факторов на организм человека». По результатам проведенных исследований обнаружено, что:

1. Ведущим клиническим синдромом иммунологической недостаточности в регионе влияния ракетно-ядерного полигона «Азгыр» является инфекционный синдром.

2. У условно здоровых лиц исследуемого региона выявлены: эффект иммунологического гормезиса; снижение содержания сегментоядерных нейтрофилов; снижение показателя индуцированного латексом теста фагоцитоза; снижение индексов стимуляции НСТ-теста и фагоцитоза, повышение содержания IgM и снижение содержания IgA в сыворотке крови.

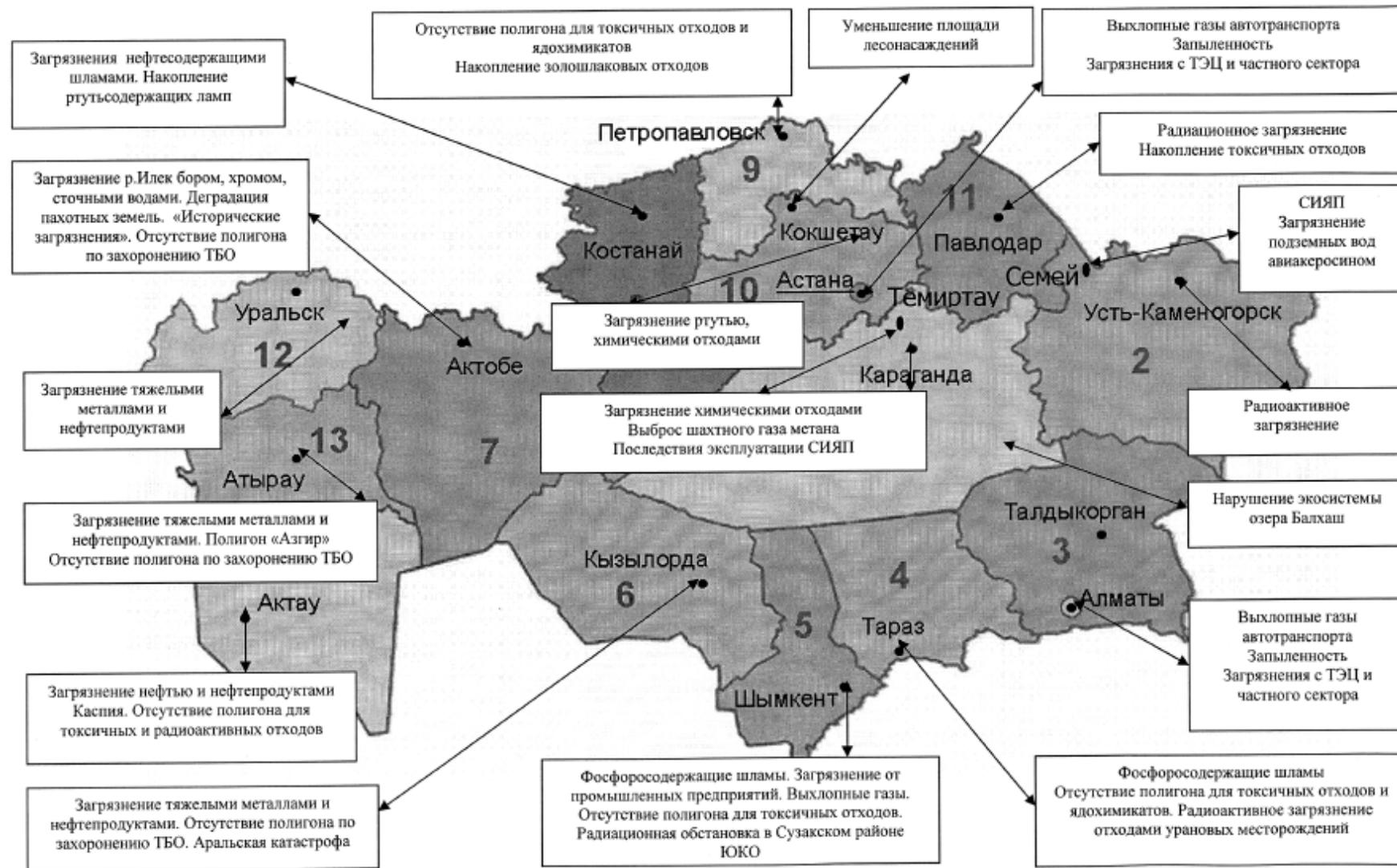
3. Выявлен ряд отличий параметров иммунного статуса в исследуемой и контрольной группах лиц с рецидивирующими респираторными заболеваниями (РРЗ): снижение соотношения CD4/CD8; повышение содержания сывороточного IgG; тенденция к истощению резервных возможностей, снижению метаболической активности и ферментативной недостаточности фагоцитов периферической крови.

4. При оценке уровней спонтанной продукции цитокинов периферической крови у условно здоровых лиц выявлено повышенное, более чем в 4 раза по сравнению с контролем, содержание ИЛ-1-РА. Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИФγ и ИФα у условно здоровых лиц из экологически неблагоприятного региона были выше, чем у жителей контрольного региона.

5. У лиц с РРЗ выявлено повышение уровня ИЛ-1-РА в 4,5 раза; концентрации ИЛ-2 и ИФγ в сыворотке крови лиц с РРЗ были соответственно в 1,2 раза и 1,5 раза выше, чем в контроле; содержание ИФα у лиц с РРЗ, напротив, оказалось в 1,6 раза ниже, чем аналогичный показатель в контрольной группе.

6. У условно здоровых лиц и лиц с РРЗ, проживающих в регионе влияния ракетно-ядерного полигона «Азгыр», обнаружены резкие изменения в корреляционных связях между различными иммунологическими параметрами и уровнем продукции ключевых регуляторных цитокинов.

Рис. 1. Экологические факторы, оказывающие влияния на состояние здоровья населения Республики Казахстан



Выявленные сдвиги во взаимосвязях компонентов иммунной системы, по-видимому, являются следствием своеобразных адаптационных процессов в иммунной системе в условиях неблагоприятных экологических факторов полигона и могут приводить к нарушениям регуляции иммунитета с последующим формированием клинических синдромов иммунологической недостаточности [23].

2) «Оценка состояния качества объектов окружающей среды и здоровья населения, проживающего в районе Карачаганакского нефтегазоконденсатного месторождения». Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Ведущими клиническими синдромами иммунной недостаточности в регионе влияния Карачаганакского нефтегазоконденсатного месторождения являются инфекционный и аллергический синдромы. Инфекционный синдром составил 43,7% в исследуемом регионе и 23,3% в контрольном. На долю аллергического синдрома пришлось 24,2% и 9,5% соответственно.

2. У условно здоровых лиц, проживающих в условиях воздействия продуктов нефтепереработки, обнаружена тенденция к истощению резервных возможностей, снижению фагоцитирующей и метаболической функции фагоцитов периферической крови при их одновременной напряженной монокинпродуцирующей активности.

3. Выявлен ряд отличий параметров иммунного статуса в исследуемой и контрольной группах у лиц с наличием инфекционного синдрома: содержание лимфоцитов CD4+ оказалось ниже в 1,3 раза, чем аналогичный показатель в контрольной группе, а содержание лимфоцитов CD8+ увеличено в 1,7 раза по сравнению с контролем. При этом наблюдается функциональная недостаточность основных иммунорегуляторных клеток вследствие нарушения рецепции CD25+ к ИЛ-2.

4. У лиц с аллергическим синдромом иммунной недостаточности, проживающих в условиях хронической ксенобиотической нагрузки, выявлены более выраженные сдвиги по основным параметрам иммунного ответа, патогенетически связанных с развитием atopических заболеваний.

5. У всех лиц обследованных групп, проживающих в регионе влияния месторождения, обнаружены резкие изменения в корреляционных

связях между различными параметрами иммунного статуса и уровнем продукции регуляторных цитокинов. Выявленные сдвиги во взаимосвязях компонентов иммунной системы являются следствием своеобразных адаптационных процессов в иммунной системе в условиях неблагоприятных экологических факторов месторождения и могут приводить к нарушениям регуляции иммунитета с последующим формированием клинических синдромов иммунной недостаточности [24].

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Principles of ecological immunology. Ben M. Sadd and Paul Schmid-Hempel // Institute for Integrative Biology (IBZ), Experimental Ecology, ETH Zentrum, CHN, Zurich, Switzerland // Journal compilation. – 2008. – №1. – P. 113-121.

2. <http://www.ehealthkroner.com/environmentaldiseases.html>

3. <http://www.thecanaryreport.org/2010/09/27/international/>

4. <http://hrcak.srce.hr/41810> Collegium Antropologicum, Vol.33 No.3 Rujan 2009.

5. Костелло А. и соавт. Управление здравоохранением при последствиях изменений климата // J. Lancet. – 2009. – V. 373. – P. 1693-1733.

6. <http://www.sciencedaily.com/releases/2007/08/070811220220.htm>

7. Комри А. Изменение климата и здоровье человека // География Compass. – 2007. – №1/3. – С. 325-339.

8. Бальб М., Малина С. Выявление уязвимых групп населения по вопросам изменения климата для здоровья в Соединенных Штатах // Журнал производственной и экологической медицины. – 2009. – №51. – С. 33-37.

9. Patz J.A., Кэмпбелл-Лендрем Д., Холлоуэй Т., Фоли Дж. Влияние региональных изменений климата на здоровье человека // J. Nature Reviews. – 2005. – №438. – С. 310-317.

10. Cremer S., Sixt M. Analogies in the evolution of individual and social immunity // J. Phil. Trans. R. Soc. – 2009. – V. 364. – P. 129-142.

11. Lazzaro B. P., Little T. J. Immunity in a variable World // Phil. Trans. R. Soc. – 2009. – V. 364. – P. 15-26.

12. Reynolds S., Rolff J. Immune function keeps endosymbionts under control // J. Biol. – 2008. – V. 7. – P. 145-149.

13. Ferguson W., Dvora S., Gallo J., Orth A., Boissinot S. Long-term balancing selection at the West Nile Virus resistance gene, Oas1b, maintains transspecific polymorphisms in the house mouse // J. Mol. Biol. – 2008. – V. 25. – P. 1609-1618.

14. Raberg L., Graham A. L., Read A. F. Decomposing health: tolerance and resistance to parasites in animals // J. Phil. Trans. R. Soc. 2009. – V. 364. – P. 37-49.

15. Buehler D. M., Encinas-Viso F., Petit M., Vezina F., Tieleman B. L., Piersma T. Limited access to food and physiological trade-offs in a long distance migrant shorebird. II. Constitutive immune function and the acute-phase response // J. Physiological and Biochemical Zoology. – 2009. – №82. – С. 561-571.

16. Gillings S., Atkinson P. W., Baker A. J., Bennett K. A., Clark N. A., Cole K. B., Gonzalez P. M., Kalasz K. S., Minton D. T., Niles L. J. Staging behavior in Red Knot (*Calidris canutus*) in Delaware Bay: Implications for monitoring mass and population size // *J. Auk*. – 2009. – №126. – С. 54-63.
17. Hanson B. A., Luttrell M. P., Goekjian V. H., Niles L., Swayne D. E., Senne D. A., Stallknecht D. E. Is the occurrence of avian influenza virus in Charadriiformes species and location dependent? // *J. of Wildlife Diseases*. – 2008. – №44. – С. 351-361.
18. Haramis G. M., Link W. A., Osenton P. C., Carter D. B., Weber R. G., Clark N. A., Teece M. A., Mizrahi D. S. Stable isotope and pen feeding trial studies confirm the value of horseshoe crab *Limulus polyphemus* eggs to spring migrant shorebirds in Delaware Bay // *J. of Avian Biology*. – 2007. – №38. – С. 367-376.
19. <http://www.sicb.org/meetings/2009/BartLecture2009.pdf>
20. <http://eco.confex.com/eco/2007/techprogram/S1638.HTM>
21. http://www.helmholtz.de/ru/o_nas/
22. Шортанбаев А.А. Влияние экологических и иммуногенетических факторов на формирование иммунологической недостаточности: дис. ... докт. мед. наук. – Алматы, 1994. – 351 с.
23. Битанова Э.Ж. Роль цитокинов в формировании иммунологической недостаточности в условиях экологического неблагополучия: дис. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2005. – 88 с.
24. Лоторева Ю.А. Состояние иммунитета у лиц, проживающих в экологически неблагополучном регионе: дис. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2010. – 122 с.

ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ

академик НАН РК *К.С.ОРМАНТАЕВ*,
д.м.н., проф. *Б.Х.ХАБИЖАНОВ*, д.м.н., проф. *А.К.МАШКЕЕВ*

1. Анализ современного состояния и тенденций развития мировой и отечественной педиатрической науки.

Одним из стратегических положений новой парадигмы здравоохранения является утверждение о том, что медицинская и педиатрическая наука должна создать адекватную научную основу для практики здравоохранения.

Новая и быстро развивающаяся сфера применения библиометрических методов – прогнозирование научно-технологического развития. В частности, подобные исследования ведутся в рамках национальных программ Форсайта (от английского foresight – предвидение или взгляд в будущее). Например, в последнем (восьмом) японском научно-технологическом Форсайте, результаты которого были опубликованы в 2005 г., на основе библиометрических методов были выделены 133 быстроразвивающихся направления исследований. Для каждого из них был проведен детальный анализ, охватывающий тенденции развития, цитирование, контент-анализ, выявление ведущих научных школ, тренды взаимосвязей между отдельными направлениями, формирование новых направлений исследований на стыке научных дисциплин и т.д. Результаты анализа использовались при подготовке экспертных опросов и разработке прогноза научно-технологического развития Японии до 2030 г. Наукометрические исследования проводились также при формировании перечня ключевых технологий во Франции, подготовке прогнозов в Корею, Германию и ряде других стран. В настоящее время Минобрнауки России курирует работы по формированию долгосрочного прогноза научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2025 г. В рамках этого проекта ведется разработка макроэкономических и научно-технологических сценариев, отраслевых прогнозов и собственно прогноза развития науки и технологий на основе экспертного опроса по методу Дельфи. В итоге появляется возможность получить объективную оценку перспективных

направлений научно-технологического развития, составить целостную картину развития науки и технологий, выявить ключевые научные результаты, инновационные товары и услуги, способные оказать наиболее значительное воздействие на мировую и российскую экономику и общество в средне- и долгосрочной перспективе.

Наукометрические исследования использовались как один из основных компонентов при подготовке Дельфи-опросов. При этом среди основных целей применения данных методов были формирование доказательной базы для прогноза, выявление скрытых трендов и междисциплинарных тенденций, а также подбор экспертом и организаций для привлечения к опросам, достижение более высокого уровня объективности, верификация качества полученных результатов.

Сегодня отбор быстроразвивающихся научных направлений при разработке прогноза остановится актуальной темой. Он проводился на основе анализа опубликованных в течение последних двух лет высокоцитируемых работ по 22 тематическим направлениям. При этом особое внимание уделялось т.н. «горячим» публикациям, которые очень быстро после издания получают отклик со стороны мирового научного сообщества и имеют высокий индекс цитируемости, а также анализу «актуальных научных направлений» (research fronts), которые представляют собой ядро (core papers) высокоцитируемых работ, связанных посредством цитирования, т.е. мерой связи работ служит следующий показатель: сколько раз пара публикаций была процитирована более поздними работами. В итоге были получены описания быстроразвивающихся направлений науки в виде наборов соответствующих ключевых слов и словосочетаний. Эти данные эксперты использовали для формулирования важнейших перспективных научных задач, решение которых наиболее важно в ближайшие 10-15 лет.

Одним из главных этапов, предваряющих экспертный опрос по методу Дельфи, можно назвать выбор экспертов – как для участия в экспертных панелях (300-400 экспертов высокого уровня), так и для участия в самом опросе (3500-4000 человек). В мировой и отечественной практике применяются различные способы и критерии отбора экспертов, основанные на данных об их научной и практической деятельности. При этом учитывались следующие наукометрические показатели:

1. Наличие публикаций, представленных в мировых рейтингах по показателю цитируемости в рамках ресурса Essential Science Indicators.

2. Индекс цитируемости в период с 2000 по 2006 г.г.

Анализировалась информация как об отдельных ученых, так и о научных коллективах, что позволяет определить наиболее квалифицированную часть научного сообщества и получить более надежные и обоснованные экспертные суждения о перспективах развития отдельных тематических направлений науки и технологий.

Безусловно, это только краткое введение в наукометрию. Данные, которые можно получать с помощью наукометрических методов, могут использоваться как научным сообществом, так и органами управления и бизнесом. Они дают возможность анализировать структуру науки в комплексе с другими данными, отражающими научную деятельность, предоставляют возможность описать текущее состояние и будущие векторы развития мировой науки, оценить результативность работы ученых, и, в конечном счете, формировать более эффективную научную политику.

Несмотря на обилие болезней, которые сегодня существуют в мире, о достижениях в области медицины принято говорить позитивно. Каждый год люди, дающие клятву Гиппократу, спасают миллионы человеческих жизней.

В последнее десятилетие в мировой медицине сделано немало открытий, которые позволяют с надеждой смотреть в будущее. В наше время руководители держав прекрасно понимают, что будущее современной медицины за последними разработками, на эти цели каждый год выделяются миллионы долларов. Это дает возможность ученым проводить обследования и создавать вакцины от страшных недугов, медицинское оборудование и препараты, позволяющие спасать миллионы жизней.

Такие заболевания, как чума, туберкулез, гепатиты, малярия под напором профилактических мер заметно отстают. За последнее десятилетие совершен большой прорыв в создании вакцины против ВИЧ/СПИДа.

Настоящий переворот совершен в области кардиологии. Разработана технология стентирования, с поддержкой которой проходит лечение ишемической болезни сердца, стенокардии и инфаркта. При поддержке новейшего метода баллонирования коронарных артерий появилась возможность исцелить людей, у которых наблюдается сердечно-сосудистая патология.

Настоящим бичом современности являются онкологические болезни, которые уносят большинство человеческих жизней. В клиниках всего мира внедряется оборудование, дающее возможность на ранних стадиях выявить такие болезни и предупредить их развитие.

В 2007 году учеными сделано потрясающее открытие – зрелые кожные клетки фибробластов можно превращать в эмбриональные стволовые клетки. Таким образом, учеными обосновано, что клетки кожи могут стать родоначальниками всякой ткани, а значит, с их помощью можно излечить заболевания позвоночника, центральной нервной системы, диабет и рак.

Несколько лет назад внедрена новая технология лечения рака предстательной железы – одного из самых распространенных болезней у мужчин пожилого возраста. На смену химиотерапии пришла технология криотерапии – лечение холодным воздухом или в область простаты вводится газ аргон, простата замораживается, и раковые клетки при низкой температуре пропадают.

Буквально недавно произведен еще один прорыв в сфере медицины, медикам удалось произвести первую операцию по пересадке лица, сегодня пациент чувствует себя хорошо и находится на реабилитации. По отзывам специалистов, операция прошла успешно.

Продолжаются исследования в области клонирования животных, на сегодняшний день, это одно из самых важных исследований, которое уже совершило великий прорыв в науке.

Пренатальная медицина - врачевание младенцев еще до появления их на свет – стала в наши дни привычным делом. Такой подход открыл новые перспективы в лечении разных патологий и подарил надежду тысячам будущих

родителей. Главное, вовремя обнаружить болезнь малыша. Для этого беременной женщине нужно систематически проходить комплексное обследование.

К сожалению, многие недуги молодеют настолько, что появляются еще в утробе матери. И задача медиков их как можно раньше выявлять и устранять. Так, очень важно вовремя определить наличие или отсутствие хромосомных нарушений у плода.

Пренатальная медицина в настоящее время уже выделилась в самостоятельную область медицины, хотя до сих пор во всем мире является делом лишь высокоспециализированных клиник. Действительно, ведь вмешательство, когда ребенок находится в материнской утробе, очень сложная и рискованная. Но в таких случаях это порой единственный шанс спасти жизнь ребенку с патологиями развития. Что же сегодня может предложить наука, и с какими недугами нерожденного еще ребенка можно справиться с помощью врачей?

Пренатальная хирургия

Спектр показаний к внутриутробным операциям достаточно широк.

- **Проблемы развития головного мозга (опухоли, водянка).** Лечится путем эндоскопического доступа в матку при помощи установки шунта и откачки избытка жидкости.

- **Задержка внутриутробного развития плода** (гипотрофия II-III степени). Наряду с установкой катетера в сосуды пуповины под кожу матери вживляется специальная трубочка (стент), через который осуществляется дополнительное питание плода.

- **Дефект дужек позвонков** (*spina bifida*), из-за которого спинной мозг частично не прикрывается костной пластинкой, что чревато развитием грыж позвоночника. Ранее, до появления такого рода операций, эта болезнь, которая имеется в среднем у одного из тысячи младенцев, приводила к полному параличу ног. Сегодня, благодаря внутриутробному шунтированию, симптом поддается полному излечению.

- **Врожденные дефекты развития сердца.** Это наиболее перспективное направление пренатальной хирургии, хотя работа практически ювелирная. Например, установка стента диаметром 3 миллиметра! Или же в аорту плода через пуповину вводят катетер, который постепенно

расширяет суженный участок сосуда, что позволяет сердцу правильно сформироваться.

Некоторые патологии хирурги также устраняют при помощи установки специального баллона (метод баллонодилатации), который расширяет или разрывает преждевременно закрывшееся отверстие в перегородке предсердий.

- **Пороки развития легких.** Применяется также метод баллонодилатации, жидкость из легких откачивают внутриутробно, под контролем УЗИ.

- **Врожденная диафрагмальная грыжа** (отверстие в диафрагме, которое приводит к перемещению органов брюшной полости в грудную). Если бы не пренатальная хирургия, смертность при такой аномалии в мире составляла бы 98%.

Операция проходит в два этапа – сначала при помощи баллона закрывают отверстие в диафрагме, а затем, ближе к концу беременности, баллон удаляется, чтобы освободить дыхательные пути ребенка. Саму грыжу ушивают через некоторое время после рождения.

- **Опухоли.** В ряде случаев эти аномалии развития могут привести к гибели плода еще до рождения. В таком случае может помочь операция, в ходе которой применяется специальная полая игла диаметром тоньше человеческого волоса.

- **Патология развития мочеполовой системы.** Если порок связан с сужением тех или иных отверстий, то он может быть устранен с помощью внутриутробного шунтирования.

- **Болезни крови.** Анемии или резус-конфликт (несовместимость групп крови матери и плода, в т.ч. гемолитическая болезнь) корректируются путем переливания крови через пуповину плода. По статистике, подобного вмешательства требует одна беременность на сорок тысяч.

- **Многоплодная беременность.** При этом иногда наблюдается так называемый синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ), когда один из зародышей становится «донором» для второго, что приводит к задержке развития, неврологическим проблемам и часто (70% случаев) к преждевременной гибели обоих плодов. Устраняется путем лазерной коагуляции плацентарных сосудов, питающих близнеца-реципиента.

Сегодня ученые активно работают над десятками методов, которые, возможно, помогут спасти жизнь не одному ребенку. В их числе – введение откорректированных генов, вызывающих

врожденные аномалии, в стволовые клетки, циркулирующие в крови плода. Таким образом, есть надежда, что когда-нибудь в будущем операции уйдут в прошлое, как и сами болезни.

В настоящее время известны крупнейшие инженерные достижения в области медицины по версии американской профессиональной ассоциации по продвижению технологий.

«Искусственная сетчатка». Офтальмологи уже в силах восстановить зрение слепым пациентам за счет создания искусственной сетчатки. Искусственная сетчатка осуществляет имитацию работы глаза на уровне фоторецепторного слоя. С целью максимального уменьшения размеров микросхема не имеет никакого корпуса. Параллельно с вживлением искусственной сетчатки пациенту устанавливается контактная линза, обеспечивающая фокусировку света именно на нее.

«Реанимация сердца». Электрофизиологами имплантирован новый вид дефибриллятора для лечения внезапной остановки сердца, что уменьшает риск осложнений, связанных с проводами при подключении устройства к сердцу.

«Хирургия в 3D». В настоящее время пластические хирурги используют специализированное программное обеспечение для визуализации хирургического выравнивания челюсти пациента, прежде чем начать операцию. Это позволяет хирургам быть более точными и получать более предсказуемые результаты.

2. Анализ достижений и тенденций развития ведущих научных школ Казахстана и развитых стран мира.

Состояние здоровья детей во многом зависит от воздействия различных факторов риска. В возрасте детей до 5 лет здоровье ребенка в значительной степени обусловлено факторами риска перинатального характера. По мере взросления детского организма на процессы становления здоровья возрастает влияние комплекса факторов медико-социального характера: социально-экономических, так называемых «школьных» факторов, характера и качества питания, стереотипов поведения, уровня физической активности, то есть факторов, определяемых условиями и образом жизни.

Значительное ухудшение состояния здоровья детей, рост частоты факторов риска определили

формирование выраженных медико-социальных последствий этих процессов. Не более 10% детей в полном объеме справляются со школьными требованиями. Среди старшеклассников, имеющих хронические болезни, в 2,5-3 раза чаще, чем среди здоровых, выявляется социальная и психологическая дезадаптация. Около 30% детей старшего подросткового возраста имеют ограничения в выборе профессии и трудоустройстве. Снижается репродуктивное здоровье молодежи. По данным эпидемиологических исследований, среди бесплодных браков до 35% по причине мужского бесплодия, до 40% - женского бесплодия, остальные случаи – бесплодие обоих супругов, корни которого, зачастую, лежат в детском и подростковом возрасте. Ежегодно по состоянию здоровья 30% юношей в возрасте 17 лет признаются негодными к военной службе.

Высшее образование должно быть основано на научных исследованиях. Поскольку научные исследования являются движущей силой высшего образования, то и создание Зоны европейского высшего образования должно идти одновременно и параллельно с созданием Зоны европейских научных исследований. При этом важно избежать прямой экстраполяции научных направлений Европы, а использовать уже имеющиеся данные при дальнейшем анализе положения дел, проанализировать возможность заимствования новейших технологий наиболее актуальных для здравоохранения Казахстана.

Вторым стратегическим направлением развития высшей медицинской школы является повышение качества научных исследований на кафедрах и факультетах. Во многих медицинских школах создаются специальные службы клинических исследований, которые занимаются не только работой со спонсорами клинических исследований, но и обеспечивают взаимодействие между отдельными дисциплинами, а также между основополагающими исследованиями фундаментального характера и прикладными исследованиями. Результаты такой работы должны внедряться в учебный процесс, актуализировать его содержание. Такие контакты способствуют действительной междисциплинарности исследований.

Вакцинопрофилактика – универсальная профилактическая технология, более эффективной не существует, - отметила директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного

лечения Научного центра здоровья детей Лейла Намазова. – С помощью внедрения вакцинальных программ можно оградить детей от заболевания, добиться увеличения средней продолжительности жизни населения (это прекрасно показали последние два года, когда с введением вакцинации против гепатита В средняя продолжительность жизни населения увеличилась на один год).

И хотя, по словам руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека академика РАМН Геннадия Онищенко, ни одна страна в мире не проводила таких масштабных мероприятий, как наша, реализуя Национальный проект «Здоровье», осуществляя дополнительную иммунизацию населения, с точки зрения педиатров остается еще очень много неиспользованных резервов именно в связи с невнедрением новых вакцин. В России обязательной является вакцинация только против 10 инфекций, тогда как в других европейских странах национальные календари значительно шире: в них входят прививки против пневмококковой, менингококковой, гемофильной инфекции, ротавирусной и т.д., которые в наш пока не включены.

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания называют «болезнью века» ввиду их широкого распространения и социальной значимости. Актуальность проблемы борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями возрастает, поскольку в прогнозе тенденции заболеваемости и смертности в мире уверенно выделяется, что предыдущие десятилетия будут отмечены дальнейшим значительным увеличением распространенности этих заболеваний.

Проблема сердечно-сосудистых и ревматических заболеваний остро стоит и в Казахстане.

Врожденные пороки сердца среди живорожденных в стране ежегодно составляет 8-10 на 1000. Малые аномалии развития сердца (аномально расположенная хорда, пролапс митрального клапана и другие) – 12-18%. Частота артериальной гипертензии среди детей школьного возраста к 2001 году составляла 7,4% (Абдрахманов К.Б., 2001), по данным 2001-2009 годов (Тулетаев И.Т., 2010г.) – более 12%. Распространенность гипотензивных же состояний равна 9,4%. Весьма часты нарушения ритма сердца и проводимости (12-14%). Подавляющее большинство заболеваний сердца и сосудов формируются дли-

тельно и склонно хроническому течению и прогрессированию, истоки многих, нередко фатальных состояний взрослых берут свое начало в детском, подростковом и юношеском возрасте. Это означает, что профилактика сердечно-сосудистых заболеваний должна начинаться именно с детского возраста, о чем педиатры-кардиологи и ревматологи говорят постоянно.

Следует отметить, что в государственном и ведомственном масштабах в стране сделано немало по совершенствованию кардиологической помощи населению. Так, в результате реализации Постановления Правительства РК №102 от 13.02.2007 г. и Программы развития кардиологической и кардиохирургической помощи в республике Казахстан на 2007-2009 годы во всех областных центрах открыты кардиохирургические отделения и кабинеты ангиографии. Они соответственно оснащены и укомплектованы специалистами, подготовленными за рубежом. Этим максимально приближена высокотехнологичная специализированная кардиологическая медицинская помощь населению, как о ней указано в Послании Президента народу. Буквально за три последних года сделан революционный рывок, по четким алгоритмам оказывается помощь больным с острым мозговым инсультом, острым коронарным синдромом, острыми тромбозами сосудов. Стало возможным стентирование, предотвращающее инфаркт миокарда, и вообще, осложнения острого коронарного синдрома! Но к сожалению, при этом операции на врожденные пороки сердца и магистральных сосудов у детей в областях фактически не освоены. Понятны здесь и трудности выполнения более сложных кардиохирургических вмешательств, но этим детям и их врачам, педиатрам, страдающих вместе с ними, не легче. Как бывает в реальной жизни, помощь и забота о здоровье детей отодвигается на второй, отдаленный план, когда больница или даже отделения бывают смешанными для взрослых и детей.

Указом Правительства РК от 28.12.2007 г. утверждена также программа снижения материнской и детской смертности на 2008-2010 годы. Соответственно этому и другим последовавшим постановлениям и реформе ЕНСЗ государственное финансирование на охрану материнства и детства возросло в пять раз. Эти ресурсы в определенном проценте должны быть направлены

на развитие детской кардиологии, кардиохирургии и детской ревматологии.

Следует обратить внимание, что структура сердечно-сосудистой патологии и ревматологических болезней в детском возрасте за последние десятилетия претерпела существенные изменения. Вырос в кардиологии удельный вес нарушений сердечного ритма, аномалий развития сердца и его клапанного аппарата, в ревматологии – дисплазии соединительной ткани сердца, ювенильных артритов и спондило-артропатий при существенном уменьшении острой ревматической лихорадки и ревматических пороков сердца.

Солидную часть в структуре сердечно-сосудистых заболеваний у детей занимают нарушения ритма сердца. Они не только широко распространены, но и в 15-20% случаев имеют тенденцию к хроническому течению, что грозит риском формирования в среднем через 5 лет аритмогенной кардиомиопатии, нарушению кровообращения, инвалидности и внезапной смерти. Терапия аритмий в целом разработана, в республике имеется опыт и научные результаты от эффективности лечения аритмий, которые являются в основном нейровегетативного генеза и поддаются лишь комплексной, патогенетической терапии, в основе которой результат обеспечивается препаратами нейрорегулирующего, ноотропного, мембраностабилизирующего и активизирующего тканевого обмена эффекта (Р.С.Майтбасова). Однако в когорте детей с аритмиями есть доля не поддающихся терапии и обусловленные другими механизмами больных, лечение которых требует хирургических методов и радиоабляции или имплантации искусственного водителя ритма, в которой нуждаются дети с полной атриовентрикулярной блокадой, тяжелыми формами синдрома слабости синусового узла, аритмогенными синкопальными состояниями различной степени. Однако лечение этих состояний у нас в республике остается нерешенной задачей.

Одним из важных свершений государственного и ведомственного вклада в детскую кардиологию является снабжение и обеспечение детских областных больниц, крупных детских больниц и их диагностических центров новыми высокоинформативными методами диагностики – ЭхоКГ, Эхо-вазографии, УЗИ внутренних органов, компьютерными медицинскими системами, ЭКГ с холтеровским мониторингом ЧСС и АД.

Этим самым в педиатрической кардиологии и ревматологии утвердилась возможность системного мониторинга за больными, тем самым обеспечения оптимальным лечением, профилактикой и реабилитацией.

В структуре ССЗ у детей особое место занимают ВПС. Детей, родившихся с ВПС, в стране составляет ежегодно около 3000, неоперированных детей более 5 тысяч. В стране своими кардиохирургами оперируются около одной трети детей, в хирургических центрах России и Киргизии, а также в странах дальнего зарубежья оперируются около 400-500. Более 50% из неоперированных умирают, не доживая до года. Следует отметить, что зачатие детей с ВПС у нас в Казахстане количественно не отличается от статистических данных других, в том числе развитых стран. Что касается возможности уменьшения детей, родившихся с ВПС, имеются перспективы, зависящие от своевременной пренатальной диагностики порока. Тут многое зависит от квалификации специалиста, владеющего возможностями точно ставить диагноз и, конечно, организации дородового обследования всех беременных ультразвуковым исследованием. В целом внутриутробная диагностика ВПС – путь к сокращению рождения детей с тяжелыми пороками и, одновременно, обеспечения новорожденных с ВПС возможностями ранней хирургической коррекции.

Не отошла на второй план проблема миокардитов и кардиомиопатий. Если десять лет назад диагноз кардиомиопатии был редкостью и мы устанавливали частоту ее 2-3 на 100.000 детского населения, то теперь распространенность дилатационной и гипертрофической форм кардиомиопатий составляет 20 на 100.000. Общеизвестно, что лечение их является в целом нерешенной задачей.

Ревматические болезни у детей значимы тем, что наряду с увеличением их распространенности, они отличаются риском инвалидизации и трудностями ранней диагностики. Известно, что ВОЗ при поддержке ООН объявил период 2000-2010 года «Декадой борьбы с заболеваниями костей и суставов». Основанием для проведения столь масштабных мероприятий явились установление истины:

- болезни опорно-двигательного аппарата развиваются в любом возрасте;
- у большинства больных воспалительные

заболевания суставов, диффузные болезни соединительной ткани дебютируют в детском и подростковом возрастах;

- удельный вес ревматических заболеваний очень высок среди хронических неинфекционных заболеваний.

Основная цель «Декады» - оптимизирование методов ранней диагностики, лечения и улучшения качества жизни больных с ревматическими заболеваниями, причем, красной линией в этом прослеживается постоянно педиатрическое звено проблемы.

Задачи «Декады»:

1. Осознание обществом страданий, которые причиняют ревматические болезни пациентам и их родным, реальная оценка и осознание стоимости их лечения;

2. Осознание обществом необходимости улучшения методов профилактики и тактики лечения ревматических болезней, что диктует необходимость активного проведения научных исследований в этом направлении.

Эти заболевания очень часто начинаются в детском возрасте и отличаются от аналогичной патологии у взрослых:

- склонность к хронизации, течение с прогрессированием болезни, особенно при поздней диагностике и неадекватном лечении;

- более агрессивное течение, чем у взрослых, вариантов летального исхода, особенно при системных формах болезней;

- формирование тяжелой инвалидности в течение первых 5-10 лет болезни;

- отставание больного ребенка в физическом и половом развитии, его резкое отличие по внешнему виду от сверстников;

- в большинстве случаев пожизненная инвалидность, сопровождающиеся хронической, как правило, тяжелой психоэмоциональной травмой;

- рано поставленный диагноз, адекватная грамотная терапия могут дать значительно лучшие результаты, чем у взрослых и в ряде случаев позволяют предотвратить или минимизировать инвалидность.

Частота диффузных болезней соединительной ткани, ювенильных артритов и артропатий составляет в Казахстане 0,3% детей и подростков. Многие из них протекают в тяжелой форме, с висцеритами и неблагоприятными исходами. Поэтому актуальным в настоящее время явля-

ется усовершенствование диагностических лабораторных баз на местах, внедрение современных технологий вирусологических, бактериологических и иммунологических методов исследования.

Одним из задач в этом плане являются вопросы внедрения эффективных методов терапии ЮРА и, возможно СКВ, современными препаратами генной инженерии и биологически активных препаратов, блокирующих В-клетки, как ритуксимаб, актемра и другие. Как известно, эти средства высокоэффективны в лечении взрослых больных, имеют ограничения в лечении детей. В то же время в НЦ охраны здоровья детей РАМН (Москва) эти средства успешно применяются в педиатрической ревматологии, разрешение при этом согласовано с этическим комитетом.

К ревматическим и одновременно кардиологическим проблемам детского возраста в последние десятилетия относят соединительнотканые диспластические синдромы и дисплазии соединительной ткани сердца (пролапс митрального клапана, аномально расположенная хорда, открытое овальное окно, удлиненная евстахиева заслонка, дилатация синусов Вальсальвы, двустворчатый аортальный клапан и т.д.), которые весьма широко распространены у детей. Так, недифференцированные формы соединительнотканного диспластического синдрома среди детей и подростков встречается по данным Г.М.Кульниязовой (Алматы, Актобе) у 67,4% детей, а связанная с ними диспластические соединительнотканые аномалии сердца являются одним из висцеральных проявлений ДСТ, их удельный вес составляет 58,6%. Эти синдромы, являясь генетически обусловленным нарушением фибриллогенеза, определяют широкое разнообразие внешних и висцеральных малых аномалий развития со сдвигом гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, поскольку соединительная ткань и в этом числе коллаген присутствует во всех тканях, обеспечивая опорную, трофическую и защитную функции. Главное значение заключается в сочетанном проявлении функциональных патологий сердечно-сосудистой, вегетативной нервной и в определенной мере иммунной системы во многом и комплексно определяющих снижение адекватных и компенсаторных систем к умственным, физическим и психологическим нагрузкам. Своевременная диагностика ДСТС,

терапия и, что не менее важно, систематическое оздоровление и реабилитация детей, на что имеется специально разработанный алгоритм, является необходимостью открытия реабилитационных центров для таких детей при детских поликлиниках и санаториях. Это необходимо для психосоциальной адаптации, повышения качества жизни и в конечном счете для профессиональной ориентации и повышения готовности к несению воинской службы.

К кардиологической проблеме педиатрии относится известная проблема профилактики эссенциальной артериальной гипертензии, что в свою очередь является превентивной мерой предупреждения мозговых инсультов и ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста и различного уровня зрелости. Наиболее эффективно начало профилактики в школьном возрасте, на этапе формирования приобретенных факторов риска, когда они носят еще нестойкий характер, не сложился стереотип нездорового образа жизни, чреватой развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Эта проблема другой стороной, естественно, захватывает такие явления как табакокурение, наркомания, быт неблагополучных семей и одновременно проблему ожирения и связанного с ним метаболического синдрома. Избыточный вес у 15% детей школьного возраста г.Алматы, по нашим данным, одна треть детей с ожирением имеет уже частичные или полные признаки метаболического синдрома (гиперинсулинемия, повышенный уровень глюкозы в крови, гиперхолестеринемия, артериальная гипертония).

Таким образом, проблем в детской кардиологии и ревматологии Казахстана достаточно, для решения их нужны превентивные меры, предпринимаемые именно в детском и подростковом возрастах.

За последние три года в республике защищены немало докторских диссертаций.

Докторская диссертация Чингаевой Гульнар Нургасовны «Клинико-патогенетическое обоснование лечения и профилактики вирусных гепатитов В и С у детей с хронической болезнью почек» по специальности «14.00.09 – педиатрия» выполнена в рамках научно-технической программы Научного центра педиатрии и детской хирургии МЗ РК «Научно-обоснованные пути решения проблемы снижения инвалидности и смертности у детей с врожденными пороками

развития» (2006-2008), шифр 0.0375 № гос.регистрации 0106РК01413.

Инфицирование вирусами гепатитов В и С пациентов с терминальной стадией ХБП происходит в период лечения ПГД, что связано с нарушенным иммунным статусом больных с уремией, обуславливающим длительную персистенцию вирусов в организме, превращающим диализные отделения в резервуар вирусов и серьезную опасность для больных и персонала этих отделений. Стертые клинические проявления вирусного гепатита затрудняют своевременную диагностику заболевания, а на фоне иммуносупрессивной терапии при трансплантации происходит активация возбудителей гепатита, способствующая процессам отторжения почечного трансплантата, ухудшающая его функции и выживаемость.

Новым в работе является определение частоты и особенностей течения вирусных гепатитов В и С у детей с хронической болезнью почек; доказательств необходимости проведения противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В препаратом левудина у детей с различными стадиями хронической болезни почек до и после трансплатации (изобретение «2008/0298.1).

Доказана эффективность и безопасность применения комбинированной терапии пег-ИФН и б-2а и рибавирина при хроническом гепатите С у детей на ранних стадиях болезни почек.

На основании характерных нарушений клеточного и гуморального иммунитета автором обоснована необходимость изменения существующих схем вакцинации против гепатита В у детей на программном гемодиализе.

Доказана эффективность предложенной ею усиленной схемы вакцинации против гепатита В по сравнению со стандартной схемой у детей с ранней стадией ХБП. Абсолютность новизны данного предложения подтверждена изобретением (№2007/1357.1).

Также новым в диссертационной работе является доказательство применения вакцинации против гепатита В в комбинации с иммуномодулятором у детей на программном гемодиализе (изобретение №2009/0298.1).

Докторская диссертация Наушабаевой Асии Еркиновны посвящена «клинико-морфологическому обоснованию диагностики и лечения гломе-

регулярных заболеваний у детей» по специальности 14.00.09-педиатрия и 14.00.15-патологическая анатомия. Новым в работе является установление современной структуры и частоты клинических синдромов при гломерулярных заболеваниях у детей. Обоснована диагностика и адекватность лечения при гломерулярных заболеваниях у детей от клиничко-морфологических и, в ряде случаев, генетических признаков (концепция).

Дана оценка эффективности различных схем иммуносупрессивной терапии в зависимости от клиничко-морфологического варианта гломерулярных заболеваний у детей.

Абсолютная новизна результатов исследования подтверждена полученными патентами.

В целом по вопросам детской нефрологии, особенно терминальным состояниям у больных с хронической почечной недостаточностью в додиализном и диализном периоде защищены около десяти докторских и кандидатских диссертаций. Установлена частота хронических болезней почек и переходные состояния после трансплантации почек, проводившихся в Казахстане, такие как ранняя диагностика острого отторжения почек, метод биопсии почечного трансплантата, коррекция минеральных и костных нарушений у детей с терминальной почечной недостаточностью, формы серьезных кардиоваскулярных нарушений у детей с хронической болезнью почек.

Другим научным достижением в педиатрии республики является разностороннее исследование проблемы целиакии у детей в Казахстане. Считавшаяся до сих пор редким заболеванием, целиакия, оказывается, является частой патологией, равной 1:262 и протекающей очень часто в атипичной, труднодиагностируемой форме. С внедрением передовых технологий точной диагностики – определением аглиадиновых антител и исследованием биоптата из слизистой тонкой кишки в клинике НЦПиДХ МЗ РК (г. Алматы) стало возможным полное клиничко-лабораторное исследование этих болезней и лечение аглиадиновой диеты и сопутствующих осложнений заболевания, которые, оказывается, встречаются весьма часто у больных целиакией из-за формирования макро- и микрополинутриентной недостаточности и риска аутоагрессивной патологии.

Из приведенного выше можно обобщить, что в научных учреждениях и ВУЗах Казахстана имеется своя научная школа по многим разде-

лам прикладной педиатрии, научные кадры, которые интенсивно готовились в течение последних 3-х лет. Ими опубликованы научные статьи в зарубежных журналах, монографии, получены предпатенты на изобретение, результаты научных исследований внедрены в форме методических рекомендаций, пособий и т.д. в практику работы учреждений детского здравоохранения республики.

Научные лаборатории в КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова и лаборатории НЦПиДХ (г. Алматы) и ННЦМиД МЗ РК (г. Астана) достаточно оснащены современной аппаратурой высокой разрешающей способности.

Однако имеется и немало проблем, связанных с недостатком финансирования, подготовкой и обучением кадров в передовых учреждениях за рубежом, низким окладом научных и научно-педагогических работников.

3. Выводы и рекомендации

В результате реализации первого этапа Государственной программы реформирования и развития здравоохранения в 2005-2010 годах успешно осуществлены намеченные цели, достигнуты определенные улучшения качественных показателей здоровья населения.

В Концепции развития здравоохранения и медицинской науки Казахстана была подчеркнута необходимость «...принятия действенных мер по развитию службы охраны материнства и детства при концентрации усилий на совершенствовании первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам».

Процессы интенсивного развития и реформирования здравоохранения в период перехода к новым принципам ее организации, безусловно, обуславливают необходимость научного сопровождения, адаптации и прогнозирования результатов внедряемых новшеств.

Однако в сфере ОЗМ и Р, важное в этом отношении научное направление по проблемам организации здравоохранения и социальной медицины, пока что оказалось недостаточно востребованной.

Государственной Программой развития здравоохранения Казахстана на 2011-2015 годы определены цели по снижению младенческой смертности в 1,5 раза, материнской смертности в 1,5. Планируемая продолжительность жизни – 70,1 лет. Для достижения этих целей предусмотрена

концентрация усилий на совершенствовании первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) в первую очередь детям и подросткам.

На показатель ожидаемой продолжительности жизни существенное отрицательное влияние оказывают 2 фактора: высокие уровни младенческой смертности, а также общей смертности населения. Поскольку младенческую смертность можно отнести к более управляемому фактору, то в создании, по поручению Президента страны, «..программы для повышения уровня средней продолжительности жизни...» основной акцент целесообразно сделать, прежде всего, на мероприятиях по снижению младенческой смертности.

В свою очередь, резервы эффективного снижения младенческой смертности заложены, главным образом, в снижении неонатальной смертности, в частности, в снижении смертности новорожденных в первые 7 дней после рождения и от 7 дней до 28 дней жизни ребенка. Их удельный вес по данным медицинской статистики в сумме составляет почти 52% потерь среди всех умерших детей в возрасте от рождения до 5 лет жизни. Из них в 41% смерть новорожденных происходит в родильных домах.

Наиболее важным показателем перинатального здоровья является уровень и структура перинатальной смертности (ПС), которая в то же время характеризует качество акушерской и неонатальной помощи.

По сравнению с 2007г. в 2009 году был отмечен выраженный рост показателя ПС на 32,5% (с 13,7‰ до 20,3‰).

Возросла доля младенческих потерь в постнеонатальном периоде с 4,62‰ в 2007г до 5,4‰ в 2009 и уровень показателя мертворождаемости с 6,6‰ в 2007г до 10,1‰ в 2009г. Такая ситуация не согласуется с основным законом изменения уровня детской смертности («Закон смертности» У.Перкса), согласно которому основной спецификой детской смертности является замедление ее роста в старших возрастах, т.е. постнатальные потери должны быть существенно ниже и снижаться в первую очередь.

Высокий уровень и доля постнеонатальных потерь младенческих жизней свидетельствует о больших резервах снижения младенческих смертей.

Досуточная летальность является интегральным показателем качества медицинской помощи на догоспитальном этапе, высокий уровень которой свидетельствует об определенных упу-

щениях в лечебно-профилактической работе на этапе амбулаторно-поликлинического звена.

Организация перинатальной помощи в Республике Казахстан не может быть унифицированной для всех регионов; высокий региональный разброс показателей перинатальной патологии и различный уровень и структура репродуктивных потерь в регионах страны диктует необходимость поиска дифференцированного подхода к оптимизации службы охраны здоровья матери и ребенка. Необходима научная разработка проблемы путем проведения целевых аналитических исследований по государственному заказу с использованием областных возможностей. В результате этих исследований должны быть предложены обоснованные рекомендации по адаптации программы регионализации ПП с учетом местных особенностей.

Еще одним резервом для снижения показателей детской и младенческой смертности является смертность от генетически обусловленных заболеваний, в частности, наследственных нарушений обмена и муковисцидоза (МВ). Наследственные болезни обмена веществ (НБО) – обширная группа моногенных болезней, объединяющая около 500 нозологических форм. Диагностика и лечение НБО является одной из сложных задач клинической генетики, педиатрии и неврологии.

Частота отдельных форм НБО в популяциях крайне низкая, однако, суммарная частота высока и составляет 1:3000-1:5000 живых новорожденных.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах мира, частота различных заболеваний накопления составляет от 1:500 (гиперлиппротеинемия) до 1:60000 (гликогенозы, болезнь Гоше). Распространенность болезней накопления в Казахстане неизвестна, однако можно предположить подобную эпидемиологическую картину и в нашей республике.

Данная группа болезней отличается выраженным клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью. Для большинства НБО характерны такие неспецифические клинические проявления, как судороги, кома, мышечная слабость, рвота, гепатоспленомегалия и др., которые затрудняют своевременную поставку правильного диагноза. Особые трудности вызывает диагностика врожденных нарушений обмена веществ у новорожденных. Это связано с тем, что заболевания протекают тяжело и в большинстве случаев заканчиваются летально до того, как ста-

новится очевидной специфическая клиническая картина. В периоде новорожденности проявляются примерно 25% известных НБО и почти все они отличаются особой тяжестью состояния ребенка. Большинство детей с неонатальными формами НБО умирают в первые месяцы жизни или длительно наблюдаются с самыми различными неадекватными диагнозами (умственная отсталость, детский церебральный паралич, эпилепсия и др.)

По этиологическим причинам НБО с манифестацией клинических проявлений в неонатальном периоде условно разделяют на нарушения метаболизма аминокислот, нарушения метаболизма органических кислот, нарушения обмена углеводов, митохондриальные энцефалопатии и др. Митохондриальные энцефалопатии, в свою очередь, разделяются на нарушения функций дыхательной цепи, нарушения функции ферментов цикла Кребса, нарушения синтеза и обмена карнитина (системная недостаточность карнитина, дефицит ацилкарнитинтрансферазы), нарушения β -окисления жирных кислот (дефицит ацил-СоА-дегидрогеназ жирных кислот с короткой, средней, длинной и очень длинной углеродной цепью, множественный дефицит ацил-СоА-дегидрогеназ).

Следует отметить, что распространенность отдельных форм НБО зависит от популяционных особенностей. Например, распространенность фенилкетонурии в среднем составляет 1:10 000 новорожденных, однако в Ирландии и Шотландии данный показатель – 1:4 000, в Японии – 1:100 000.

Таким образом, популяционные различия в распространенности НБО необходимо учитывать при разработке скрининговых программ диагностики НБО у новорожденных.

В последние годы особый интерес вызывает изучение нарушений энергетического обмена, в частности, β -окисления жирных кислот у новорожденных. Период новорожденности, наряду со многими известными особенностями, отличается напряжением и дефицитом энергетического обмена. Нарушения энергетического обмена и карнитиновый дефицит значительно усугубляются в случае недоношенности, повреждения нервной системы, дыхательных расстройств, сердечно-сосудистой недостаточности, анемии и гипербилирубинемии.

По данным литературы, дефицит карнитина часто возникает у детей первого года жизни, особенно у недоношенных и новорожденных с ма-

лой массой тела. Дефицит карнитина приводит к нарушениям важнейших функций организма новорожденного, и как отмечают различные исследования, повышается рост заболеваемости, снижается жизнеспособность, в ряде случаев является причиной внезапной смерти новорожденного. Поэтому своевременное выявление в период новорожденности нарушений энергетического обмена, в частности, обмена карнитина и ацилкарнитинов, необходимо для коррекции состояния новорожденных.

Для своевременной ранней диагностики НБО во многих странах мира внедрен скрининг новорожденных. В большинстве стран неонатальный скрининг проводится на фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, галактоземия, муковисцидоз, серповидноклеточную анемию, митохондриальные болезни. Своевременное выявление детей с НБО позволяет назначить необходимое лечение еще до наступления клинической манифестации заболевания, что предотвращает задержку умственного развития и инвалидизацию ребенка. Ранняя диагностика и лечение НБО, несомненно, имеет огромные медицинские, социальные и экономические преимущества для государства [1,2,3].

Согласно приказа МЗ РК №140 от 28 марта 2006 года “О скрининговой программе дородовой диагностики и профилактики врожденной и наследственной патологии у детей”, в Казахстане проводится скрининг новорожденных на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. Распространенность данных заболеваний в Казахстане известна и хорошо изучена. Однако распространенность и актуальность других НБО для популяции РК не известна, что не позволяет научно обосновать введение в программу неонатального скрининга дополнительных нозологий НБО. Поэтому изучение распространенности НБО методом tandemной масс-спектрометрии в РК является актуальной проблемой, как для клинической генетики, так и для педиатрии, так как одновременно изучается 12 аминокислот и спектр ацилкарнитинов.

Муковисцидоз (МВ) – одно из наиболее частых моногеннонаследуемых заболеваний с полиорганной манифестацией. Причиной МВ является мутация гена, который обозначается как трансмембранный регулятор проводимости (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) [4,5].

В большинстве стран Европы и Северной

Америки распространенность МВ составляет от 1 : 2000 до 1 : 4000 новорожденных. В России отмечается более низкая частота – 1 : 12000 новорожденных, что частично может быть объяснено влиянием смешения славянской и финно-угорской популяций в ходе формирования русской народности [5,6].

Сведений о распространенности МВ в Казахстане нет. Серьезных эпидемиологических исследований в нашей стране не проводилось, одной из причин такого подхода, по-видимому, служило предположение, что муковисцидоз встречается исключительно среди лиц европеоидной расы. Но сегодня хорошо известно, что с разной частотой МВ поражает все расы и национальности.

Проведение ДНК-исследования на всевозможные мутации, связанные с МВ, невыполнимо. В развитых странах спектр и распределение мутаций хорошо известны, благодаря мультицентровым исследованиям, которые были проведены в 1999-2000. Эти исследования охватили 17 стран Центральной и Восточной Европы и России. Спектры различных мутаций и полиморфизмов гена CFTR обладают выраженной популяционной специфичностью, являясь отражением генетических процессов у разных этнических групп [7].

В результате этих исследований были определены спектры и частоты МВ-мутаций, характерных для данных регионов. Это позволило обосновать рутинное обследование, включающееся в себя ряд наиболее частых для каждой конкретной популяции или региона мутаций, частота которых более 0,5%. В большинстве Европейских стран такой подход позволяет выявить 90 – 95% больных МВ. При отсутствии у пациента мутаций, наиболее часто встречающихся в данном регионе, диагностика МВ становится маловероятной. 100% определение практически невозможно.

В целом выявлены 33 частые мутации в гене. По данным международного консорциума, 10 мутаций в гене можно считать часто встречающимися в мире (delF508-53%, CFTR273 (21kb) (6,4%), N1303K (2,6%), 218insA (1,8%), 2143delT (1,8%), W1282 X (1,9%), G542X (2,0%), 3849+10kbC>T (1,9%), R334W (0,7%), S 1196X (0,7%). Наиболее часто является мутация delF508[8].

Наиболее распространенной у жителей Западной Европы и Северной Америки является мутация delF508, приводящая к отсутствию фенилаланина в 508 положении белка ЕРМБ. В этих

странах частота delF508 находится в пределах 70-85%. В Европе частота мутации обнаруживает определенный градиент распространения с севера на юг и с запада на восток, достигая 85% в Дании она уменьшается до 50% в Италии и до 20-30% в Турции. В Европейской части России она составляет около 50% всех мутантных (CF) хромосом. У евреев-ашкенази доминирующей по частоте является мутация W1282X (33%) Отсюда следует, что спектр (лит) генетических исследований при МВ в каждой популяционной группе должен быть свой [9].

В Казахстане таких исследований не проводилось, спектр мутаций, характерных для регионов, не определен. В своих предшествующих исследованиях мы ориентировались на данные 10 часто встречающихся в мире мутаций. Наши многочисленные (23 ребенка) предварительные генетические исследования выявили мутацию del F 508 у 7 больных, причем у 2-х в сочетании с другими мутациями - del21kb, 394delTT, У 6 детей выявлена мутация 2143delT/N. У остальных мутации гена МВ не обнаружены. Таким образом, проблема МВ должна найти свое отражение не только в ранней диагностике, лечении и реабилитации, но и определении спектра мутаций гена МВ, характерных для детей казахской национальности.

Медико-социальная помощь больным генетически детерминированными заболеваниями, которая обеспечивает качество жизни как самим больным, так и семьи в целом, в Казахстане практически отсутствует. Врачи первичного медицинского звена плохо знакомы с этой проблемой. Отсутствует преемственность в лечении больных между специализированными стационарами и детскими поликлиниками, не налажена четкая схема полного лекарственного обеспечения, не утвержден перечень лекарственных средств и изделий медицинского назначения, отпускаемых бесплатно, отсутствует система активного диспансерного наблюдения.

Проведенные в Казахстане и за рубежом исследования свидетельствуют о необходимости обследования и выявления наследственных заболеваний еще на доклиническом этапе с целью своевременного назначения патогенетической терапии. До настоящего времени не отработаны дифференциально-диагностические критерии, не изучены оптимальные схемы терапевтической коррекции данных патологий.

Цель: Научное обоснование и совершенствование технологий оказания медицинской помощи детям для снижения заболеваемости, младенческой и детской смертности.

Задачи:

I. Усовершенствовать существующие и разработать новые организационные технологии медицинского обеспечения детей до 1 года жизни на различных уровнях оказания медицинской помощи.

II. Усовершенствовать и внедрить эффективные медицинские технологии диагностики и лечения инвалидизирующей патологии у детей.

III. Разработать новые стандарты профилактического наблюдения и оказания медицинской помощи детям в возрасте до 5 лет при наиболее распространенных заболеваниях.

IV. Разработать рекомендации по повышению качества жизни детей в возрасте до 5 лет с хроническими инвалидизирующими заболеваниями.

В целом можно заключить, что продолжающиеся в стране ухудшения в состоянии здоровья детей, высокая заболеваемость и инвалидность на фоне врожденных пороков развития, как проблема переросла медико-социальные границы и достигла государственного масштаба. Поэтому для коренного изменения положения в сторону улучшения необходимы:

а) осуществление на деле приоритетности науки и практики охраны здоровья детей законодательным закреплением политики государства и правительства;

б) всемерная поддержка фундаментальных и прикладных исследований, направленных на раннюю диагностику, эффективные технологии лечения и реабилитации, а также превентивной профилактики наиболее распространенных заболеваний с обеспечением прав ребенка на бесплатность и доступность медицинской помощи.

Реальные перспективные сотрудничества казахстанских педиатров имеются и налажены с Российскими, Южнокорейскими и Германскими научными центрами (педиатрии и детской хирургии). Основным источником финансирования научных исследовательских программ могут быть средства, выделяемые правительством страны. Дополнительными источниками могут послужить гранты, выделяемые научно-техническими фондами и некоторыми фирмами на временной и договорной основе.

В целях дальнейшего улучшения здоровья детей в стране рекомендуется:

- обратиться в Кабинет Министров РК о принятии и утверждении целевой программы по укреплению здоровья детей старшего и подросткового возраста;

- при формировании бюджета здравоохранения предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объемах не менее 35% от консолидированного бюджета здравоохранения;

- принять меры по сохранению принципов участкового медобслуживания детей в детских поликлиниках городских поселений, одновременно взять под контроль выпуск медВУЗами врачей педиатров в достаточной количестве и соразмерном соотношении с процентным отношением детского населения в республике;

- принять меры по развитию самостоятельных детских кардиохирургических центров в областях для обеспечения хирургической помощью детей с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов;

- принять меры по расширению исследований по клинической и профилактической педиатрии, по медико-социальным аспектам формирования здоровья детей, вакцинопрофилактике и реабилитационной помощи в регионах

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Резолюция XIV Конгресса России с международным участием. «Актуальные вопросы педиатрии» (15-18 февраля 2010 г., г. Москва)

2. *Гордон А.* Достижения мировой медицины за последние 10 лет. [Http://merymedy.ru/](http://merymedy.ru/)

3. *Баранов А.А., Смирнов И.Е.* Новые технологии диагностики детских болезней. НЦЗД РАМН г., Москва, Россия, 2009 г.

4. II Ежегодный Конгресс педиатров стран СНГ. Материалы Конгресса, Астана, Казахстан. 17-18 мая 2010 г.

5. *Аканов А.К.* Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова. Стратегия развития. Алматы, 2009 г.

6. «В педиатрии найдем спасение?» Медицинская газета №190 от 18.03.2009 г.

7. Стратегическое развитие Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова: путь от инновационного ВУЗа к национальному исследовательскому университету. Москва, РФ, 2009

8. *Хабижанов Б.Х.* Проблемы детской кардиологии и ревматологии в Казахстане. Доклад на X Конгрессе педиатров тюркского мира. Астана, 15-16 сентября 2010 г.

9. *Ормантаев К.С.* Стратегия развития детской хирургии в Казахстане. Доклад на X Конгрессе педиатров тюркского мира. Астана, 15-16 сентября 2010 г.

НАНОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИИ

д.м.н., проф. Ш.А. БЕЙСЕМБАЕВА

Современный этап развития науки характеризуется продолжающейся миниатюризацией технологических процессов, что привело к формированию принципиально нового направления – нанотехнологии. Первоначально возникшие в электронике и материаловедении, нанотехнологии в последние годы завоевывают лидирующие позиции в химии, биологии и медицине. Бурный рост количества работ в области наномедицины привел к созданию специализированных научных журналов, выходу монографий, регулярному проведению международных форумов, посвященных вопросам применения наночастиц в экспериментальной и клинической медицине.

Нанотехнологии успешно применяются для молекулярной диагностики различных заболеваний, направленной доставки лекарственных препаратов и генетических конструкций в поврежденные ткани, а также высокоселективного уничтожения патологических тканевых образований и даже отдельных измененных клеток. Применение наноматериалов в медицине не ограничивается решением изолированных узких задач. Проводимые исследования отражают общую тенденцию к созданию многофункциональных устройств, сочетающих в себе диагностические и терапевтические возможности. В то же время наномедицина идет по пути профилизации и специализации, проникая в такие отрасли медицинской науки, как офтальмология, стоматология, травматология и ортопедия.

Внедрение новых технологий и материалов в клиническую медицину требует тщательного изучения их безопасности. На сегодняшний день мы располагаем недостаточными данными о безопасности многих наноматериалов. В ближайшие годы ожидается значительное увеличение объема исследований, посвященных этой важной проблеме.

Применение нанотехнологий в медицинской практике позволяет приблизиться к формированию персонализированной (предиктивной) медицины. Концепция персонализированной медицины предполагает создание тактики лечения и профилактики на основе индивидуальных особен-

ностей генотипа и фенотипа конкретного пациента. Существенно расширившиеся возможности молекулярной диагностики и идентификации биомаркеров, уникальных для каждого пациента, создают предпосылку для персонализации терапевтических мероприятий.

Таким образом, применение нанотехнологий в биологии и медицине представляет собой пример исключительно плодотворного синтеза физических, химических и биомедицинских научных знаний, в конечном итоге способствующего повышению качества оказания медицинской помощи и улучшению состояния здоровья населения. Нанотехнологии революционизировали современную диагностику. Так, использование определенных типов наночастиц позволяет осуществлять прижизненную визуализацию отдельных патологически измененных клеток и даже молекул, являющихся маркерами распространенных заболеваний. Нанодиагностика существенно повышает чувствительность и специфичность методов распознавания биохимических и молекулярных маркеров заболеваний. С использованием нанотехнологий становится возможной одновременная диагностика и терапия многих заболеваний.

Наноматериалы медицинского назначения.

Использование нанотехнологии в биологии и медицине базируется на знании уникальных физических и химических свойств наноматериалов. В настоящее время достаточно хорошо охарактеризованы такие наноматериалы, как нанопористые мембраны, нанотрубки и разнообразные типы наночастиц.

Простейший вариант наноматериала – это поверхность с отверстиями (порами), имеющими наноразмерный диаметр. Одним из первых наномедицинских материалов является изобретенный в 1995 г. Desai и Ferragi кристаллический силикон с микроячейками, в которые могут помещаться клетки. Взаимодействие клеток с окружающей средой происходит через силиконовую мембрану, содержащую поры диаметром около 20 нм. Эти поры дают возможность поступления к клеткам таких небольших молекул, как глюко-

за, кислород и инсулин, но в то же время препятствуют контакту загруженных в ячейки основной матрицы клеток с антителами.

Микрокапсулы, содержащие иммуноизолированные островковые клетки, могут имплантироваться под кожу пациентов с сахарным диабетом (Leoni, Desai, 2001). Трансплантация инкапсулированных клеток в организм может быть важной альтернативой заместительной терапии многих заболеваний, сопровождающихся врожденным и приобретенным дефицитом гормонов и ферментов.

Процесс высвобождения материалов из нанопор может контролироваться извне. Первая нанорешетка с потенциал-зависимым высвобождением содержимого была разработана Nishizawa et al. в 1995 г. Разработанный ими материал состоял из массива золотых нанотрубок с внутренним диаметром, не превышающим 1,6 нм. При этом положительный заряд нанотрубок приводил к высвобождению только отрицательных ионов. Напротив, отрицательный заряд стимулировал выделение катионов. Другими авторами предпринимались попытки исследовать синтетические нанопористые ионные насосы (Siwy, Fulinski, 2002), потенциал-зависимые нанопоры, помещенные в искусственные мембраны (Schmidt, 2003) и биологические сенсоры для регуляции ионных каналов, реагирующие на изменения концентрации вещества в пределах 10^{-18} М (Cornell et al., 1997).

Большой интерес представляют эксперименты, направленные на изучение подвижности молекул ДНК и РНК под действием внешнего электрического поля в центральном канале молекулы альфа-гемолизина, встроенной в билипидный слой, идентичный плазмалемме живой клетки (Meller et al., 2000). В 1998 г. той же группой авторов было показано, что в процессе прохождения молекулы РНК по нанопоре возможно дифференцировать пуриновые и пиримидиновые основания. Позднее было установлено, что пропускание молекул ДНК одинаковой длины через нанопоры определенной структуры позволяет различать цепи ДНК, имеющие неодинаковую нуклеотидную последовательность. Эти данные дали импульс для активных исследований возможности секвенирования ДНК с помощью прохождения ее цепей через нанопоры (Li et al., 2003; Rhee, Burns, 2007). Устройства для секвенирования ДНК с помощью нанопор могут, по прогнозам,

обеспечить фантастическую скорость чтения - до 1000 оснований в секунду на одну пору (Deamer, Akeson, 2000).

Таким образом, использование нанопористых материалов является одним из перспективных направлений применения нанотехнологии в биологии и медицине. Область применения этих материалов простирается от трансплантации иммуноизолированных клеток до сверхскоростного секвенирования ДНК.

Углеродные нанотрубки принадлежат к семейству фуллереновых аллотропных модификаций углерода (Foldvari, Bagonluri, 2008a). Нанотрубки представляют собой цельные цилиндрические структуры, образованные листками графита. Существуют две разновидности нанотрубок - однослойные и многослойные. Многослойные нанотрубки обычно имеют больший наружный диаметр (2,5-100 нм), чем однослойные (0,6-2,4 нм). Нанотрубки сочетают в себе высокую жесткость и упругость со способностью к обратимому сгибанию и коллабированию. Актуальным вопросом является возможность использования нанотрубок в качестве носителей лекарственных веществ. Известно, что нанотрубки взаимодействуют с макромолекулами (ДНК, белки).

Принципиально существуют три способа использования нанотрубок для доставки и высвобождения лекарственных веществ (Foldvari, Bagonluri, 2008b). Первый способ заключается в сорбировании активных молекул препарата на сети нанотрубок или внутри их пучка (рис. 1). Второй способ предполагает химическое присоединение лекарства к функционализированной внешней стенке нанотрубок. Наконец, третий способ требует помещения молекул активного вещества внутрь просвета нанотрубок.

Важным этапом превращения нанотрубок в эффективный носитель лекарственного вещества является функционализация поверхности нанотрубок, т.е. присоединение к ней химических группировок, играющих роль связующего звена между поверхностью и молекулой лекарственного препарата. Существует несколько методов функционализации. Во-первых, функционализации могут подвергаться дефектные участки стенки нанотрубки. Во-вторых, функционализация может обеспечиваться ковалентным или нековалентным связыванием химических групп с поверхностью интактной стенки. Одним из наиболее широко

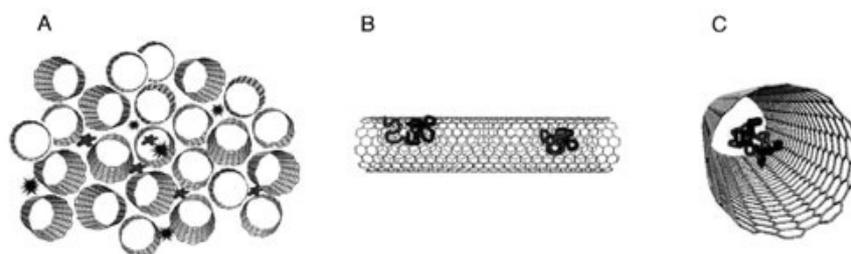


Рис. 1. Варианты использования нанотрубок для транспорта и доставки лекарственных веществ. А - сорбирование вещества в массиве нанотрубок, В - химическое присоединение вещества к функционализированной поверхности нанотрубки, С - помещение вещества в просвет нанотрубки.

используемых способов нековалентной функционализации нанотрубок является присоединение к ним молекул полиэтиленгликоля (Kam et al., 2005).

Функционализированные нанотрубки могут служить переносчиками как небольших молекул лекарственных веществ, так и макромолекулярных комплексов. Примером переноса низкомолекулярных препаратов является синтез конъюгата нанотрубок с антимикотическим препаратом амфотерицином В (Wu et al., 2005). Использование такого рода конъюгатов позволило добиться снижения токсичности амфотерицина В и усилить его фунгицидный эффект, направленный против грибов рода *Candida*.

Большой интерес представляют собой результаты исследований, посвященных переносу с помощью нанотрубок молекул белков и ДНК. В работе Kam et al. (2004) изучалась способность нанотрубок доставлять в клетки белок стрептавидин. Конъюгаты нанотрубок со стрептавидином обеспечивали более выраженную трансфекцию белка внутрь клеток, чем прямая инкубация с данным белком. Согласно данным другой группы исследователей, присоединение к нанотрубкам молекул интерферирующей РНК, направленной против обратной транскриптазы теломеразы, с последующим введением данной конструкции в клетки вызывало эффективное подавление экспрессии гена-мишени (Zhang et al., 2006). Pantarotto et al. (2004) провели успешную трансфекцию плазмиды гена в-галактозидазы в клетки линий HeLa и СНО с помощью функционализированных аммонием нанотрубок. Для трансфекции плазмид, конъюгированных с нанотрубками, в большинстве выполненных к настоящему времени исследований применялась стандартная методика инкубации клеточных культур с соответствующим конъюгатом. Cai et al. (2005)

применили принципиально иной вариант доставки, названный ими магнитофекцией. Для этого использовались вертикально уложенные нанотрубки, конъюгированные с плазмидой зеленого флуоресцирующего белка, верхушки которых дополнительно связывались с ферромагнитными наночастицами никеля. Поступление этих конструкций в клетки лимфомы Val-17 и В-лимфоциты обеспечивалось за счет воздействия внешнего магнитного поля. В результате нанотрубки фактически пронизывали мембрану клеток, проходя в цитоплазму под действием магнитного поля. Интересно, что жизнеспособность клеток при этом не страдала, а эффективность трансфекции была исключительно высокой, поскольку экспрессия гена зеленого флуоресцирующего белка наблюдалась в 100% клеток.

Несмотря на успешное экспериментальное обоснование использования нанотрубок для доставки внутрь клеток различных молекул, многие принципиально важные вопросы относительно механизмов взаимодействия нанотрубок с клетками остаются неясными. Так, например, отсутствует четкое представление о пути проникновения нанотрубок в клетки. При этом одни авторы считают, что нанотрубки поступают в клетку путем эндоцитоза (Kam et al., 2004), а другие рассматривают в качестве возможного механизма диффузию каркаса нанотрубок в билипидном слое (Pantarotto et al., 2004). В последние годы были получены важные данные о возможности использования нанотрубок для доставки в организм антигенов вакцин. В силу хорошей биосовместимости и низкой иммуногенности нанотрубки представляют собой перспективный носитель для вакцин.

Еще один вариант использования нанотрубок в качестве носителей биологически активных веществ основан на помещении активной молекулы в просвет нанотрубки, что превращает пос-

леднюю в своеобразный «наноконтейнер». С помощью математического моделирования Shaitan et al. (2006) построили наноструктуру, содержащую в просвете активное вещество (декапептид) и микродозу взрывчатого вещества. После интернализации таких нанотрубок внешний сигнал вызывает активацию взрывчатого вещества, в результате чего происходит деструкция углеродного каркаса нанотрубки и высвобождение содержащегося в ней пептида. В реальности задача помещения активных молекул внутрь нанотрубок осложняется их высокой гидрофобностью и крайне малым внутренним диаметром. Cui et al. (2004) удалось обеспечить инкапсуляцию ДНК, связанной с атомами платины, в нанотрубки с внутренним диаметром 10-12 нм. Однако для

достижения этой цели использовалась температура 127°C и давление 3 Бар. Очевидно, что такие условия синтеза могут оказаться неприемлемыми для сохранения функциональной активности большинства биомолекул. Более приемлемым может оказаться использование электрофореза заряженных частиц, содержащих активное вещество. Этот подход обеспечивал эффективное протекание через нанотрубки с внутренним диаметром 1,5 нм взвеси наночастиц, нагруженных одноцепочечной РНК (Yeh, Hummer, 2004).

Разновидности наночастиц и их применение в биологии и медицине.

Формальными признаками **наночастиц** являются сферическая форма и размер от 1 до 250-300 нм. В связи с этим, в группу наночастиц отно-

Таблица 1. Классификация наночастиц

Вид наночастиц	Разновидности (примеры)
Углеродные наночастицы	Фуллерены Цельноуглеродные наночастицы
Кремнеземные наночастицы	Аэросил
Дендримеры	Полиамидоамин Полилизин
Липосомы	Малые однослойные липосомы Большие однослойные липосомы Многослойные липосомы
Полимерные мицеллы	Полиаспартаг- <i>b</i> -полиэтиленгликоль Поликапролактон— <i>b</i> —метокси—полиэтиленгликоль
Полимерные биodeградируемые наночастицы	<i>Синтетические</i> Полиметилметакрилат Полиметилцианакрилат и др. Гамма-полиглутаминовая кислота Полилактид Поли(лактид-ко-гликолид) <i>Натуральные</i> Хитозан Альбумин Желатин Агароза
Квантовые точки	Селенид кадмия Теллурид кадмия Фосфид индия Арсенид индия
Металлические наночастицы	Золото Серебро
Суперпарамагнитные частицы	Оксид железа
Перфторуглеродные наночастицы	Наночастицы, состоящие из жидкого перфторуглеродного ядра, покрытые липидным монослоем

сят весьма разнородные по химическому строению и физическим свойствам частицы (табл. 1).

Принципиально возможно деление наночастиц на органические (например, фуллерены, дендримеры) и неорганические (металлические и кварцевые наночастицы). Физико-химические свойства наночастиц определяют их назначение в наномедицине. Например, четко зависящая от размера квантовой точки флуоресцентная эмиссия делает эти наночастицы незаменимыми для молекулярной визуализации, а разветвленная структура дендримеров дает широкие возможности для их функционализации и, следовательно, превращает их в перспективные средства для доставки лекарственных препаратов. Ниже дается краткая характеристика основных классов наночастиц и приводятся примеры их использования в биологии и медицине:

Липосомы представляют собой наночастицы шаровидной формы, ограниченные билипидной мембраной, в полости которой находится водная среда. Активное вещество может располагаться в ядре липосомы (водорастворимые вещества) либо в ее липидной оболочке (жирорастворимые вещества). Несмотря на то, что размеры липосом могут быть очень вариабельными, большинство липосом имеют диаметр менее 400 нм.

Обычно липосомы классифицируют на три группы: однослойные малые, однослойные большие и многослойные. Кроме того, в зависимости от состава и пути попадания в клетку липосомы могут быть разделены на пять классов: 1) стандартные липосомы, 2) липосомы, чувствительные к рН, 3) катионные липосомы, 4) липосомы с иммунными свойствами, 5) длительно циркулирующие липосомы.

Хотя липосомы были описаны более 40 лет назад, способы транспортировки и доставки лекарственных препаратов на основе липосом не получили широкого распространения на фармацевтическом рынке. Основными проблемами, сдерживающими более широкое применение липосом, являются их относительная нестабильность, невозможность обеспечить стандартное действие в различных партиях препаратов, трудности стерилизации и недостаточная загрузка препаратом (Fenske et al., 2008). Тем не менее, существуют примеры успешного применения основанных на липосомах препаратов в клинической

практике. К ним относится препарат доксил, содержащий доксорубин в липосомах, модифицированных полиэтиленгликолем. Данный препарат особенно эффективен для лечения саркомы Капоши у пациентов, инфицированных ВИЧ.

Полимерные мицеллы представляют интерес в первую очередь как переносчики гидрофобных лекарственных препаратов. В частности, мицеллы могут использоваться для парентерального введения таких препаратов, как амфотерицин В, пропофол и паклитаксел (Kwon, 2003). Подобно липосомам, мицеллы могут применяться для направленной доставки лекарственных препаратов к клеткам-мишеням. Это достигается присоединением к поверхности мицелл чувствительных к рН элементов. Описаны бифункциональные полимерные мицеллы для одновременной доставки лекарственных препаратов и визуализации поврежденных тканей (Fahmy et al., 2007).

Среди металлических наночастиц наиболее известны наночастицы таких благородных металлов, как золото и серебро. **Наночастицы золота**, обладающие целым рядом уникальных характеристик (оптические свойства, прочность, высокая площадь поверхности), в основном используются в диагностических целях. Наночастицы золота могут служить для усиления сигнала при проведении иммуноферментного анализа за счет их связывания с антителами. Tanaka et al. (2006) применяли наночастицы золота для повышения чувствительности иммунохроматографических диагностических полосок. При этом с наночастицами золота связывались как первичные, так и вторичные антитела. Разработанный иммуноаналитический набор позволял определять хорионический гонадотропин в концентрации, приближающейся к 1 пг/мл. Чувствительность хемилюминесцентной детекции антител также может быть во много раз повышена при использовании наночастиц золота нерегулярной формы, каталитическая активность которых в 100 раз выше, чем у наночастиц сферической формы. Электрохимический подход, основанный на частичном замещении электродов наночастицами золота, недавно был использован для безметочной детекции раково-эмбрионального антигена (Ou et al., 2007). Полученные иммуноаналитические наборы показали прекрасную воспроизводимость данных. Примечательно, что наночастицы серебра в последние годы с успехом

использовались для усиления флуоресценции в иммунодиагностике (Asian et al., 2006).

Описанные наносенсоры на основе наночастиц золота также применяются для диагностики однонуклеотидных генных полиморфизмов и точечных мутаций (Doria et al., 2007), детекции микобактерий туберкулеза в биологических средах (Baptista et al., 2006) и определения кДНК онкогена p53 в фемтомолярных концентрациях (Yao et al., 2006).

В ближайшем будущем ожидается дальнейшее усовершенствование диагностических подходов, основанных на использовании наночастиц золота. В частности, большой потенциал имеют разработки методов функционализации поверхности этих наночастиц с помощью углеводов и повышения чувствительности наносенсоров на основе золотых наночастиц с «профилизацией» их диагностических возможностей (Baptista et al., 2008).

Цельные наночастицы представлены сферическими наноразмерными объектами из биодеградируемого материала, например, белка (альбумин, коллаген), жиров или синтетических полимеров (Mo et al., 2007). Размер цельных наночастиц колеблется от 10 до 1000 нм. Это дает возможность использовать их для одновременной визуализации поврежденных тканей и направленной доставки лекарственных препаратов. Цельные наночастицы в настоящее время лидируют среди нанообъектов, используемых в терапевтических целях.

Особое внимание исследователей привлекают цельные **липидные наночастицы**. Их преимущества включают высокую стабильность, защиту инкорпорированных препаратов от деградации, контролируемое высвобождение препаратов и превосходную переносимость. Эти наночастицы в качестве транспортеров препаратов могут вводиться в организм самыми разными путями, включая энтеральный, трансдермальный, парентеральный, ректальный и внутриглазной. Предполагается, что липидные наночастицы могут лучше преодолевать гематоэнцефалический барьер, в связи с чем предпринимались попытки их изучения в качестве переносчиков в мозг таких препаратов, как доксорубин, паклитаксел и капмтотецин (Yang et al., 1999). Положительные результаты были получены при исследовании терапевтической эффективности перорального приема липидных наночастиц, нагружен-

ных тобрамицином, клозапином, капмтотецином, рифампицином и изониазидом (Bawarski et al., 2008).

Флуоресцентные метки широко используются в биологии и медицине. Их недостатком является необходимость использования различных красителей для получения каждого цвета и подбора лазера соответствующей длины волны для индукции флуоресценции этих красителей. Кроме того, цвета флуоресцентных меток часто сливаются и быстро бледнеют. **Полупроводниковые нанокристаллы**, называемые **квантовыми точками**, лишены этих недостатков. Они представлены мельчайшими частицами, сопоставимыми по размеру с молекулами белков и нуклеиновых кислот. При возбуждении они дают практически непрерывную палитру четких цветов. Флуоресценция квантовых точек возбуждается белым светом, причем частицы нанокристаллов могут быть присоединены к биомолекулам и обеспечивать длительно существующий сигнал, многократно превосходящий по яркости используемые в настоящее время красители (Azzazy et al., 2007). Применение квантовых точек может существенно расширить возможности диагностики многих заболеваний. В настоящее время квантовые точки активно используются для детекции опухолевых клеток (Wu et al., 2003), маркирования внутриклеточных органелл (Hanaki et al., 2003), визуализации микрососудов (Lim et al., 2003) и многих других биомедицинских исследований.

Перфторуглеродные наночастицы представлены ядром, состоящим из жидкого перфторуглерода, и фосфолипидной оболочкой. Размер этих частиц обычно лежит в пределах 200-250 нм. Жидкостные перфторуглеродные наночастицы нелетучи, биологически инертны, химически стабильны и не подвергаются распаду в организме (Mattrey, 1994). Наличие фосфолипидов позволяет присоединять к наружной поверхности перфторуглеродных наночастиц лекарственные препараты и антитела. Примечательно, что перфторуглеродные наночастицы обладают исключительно высокой способностью связывать атомы гадолиния (до 50-100 тыс. атомов на одну частицу). Это ставит перфторуглеродные наночастицы в ряд наиболее перспективных контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии. Направленная доставка перфторуглерод-

ных наночастиц в клетки-мишени обычно достигается путем ковалентного связывания липидов поверхностной мембраны с антителами или пептидомиметиками. Большинство наноразмерных носителей лекарственных препаратов обеспечивают высвобождение последних только после интернализации в клетку или разрушения наночастиц. По сравнению с ними перфторуглеродные наночастицы обладают серьезным преимуществом, поскольку липофильные препараты, внедренные в наружную оболочку перфторуглеродных наночастиц, могут высвободиться при простом контакте поверхности перфторуглеродных наночастиц с плазмалеммой клетки-мишени. Этот процесс получил название «контактного облегченного липидного обмена» (Winter et al., 2007). Усиление взаимодействия между наружной оболочкой перфторуглеродных наночастиц и клеточной мембраной с помощью облучения ультразвуком усиливает перенос вещества в клетку по меньшей мере в 10 раз (Crowder et al., 2005).

Перфторуглеродные наночастицы используются для молекулярной визуализации вновь сформированных опухолевых сосудов за счет взаимодействия с интегрином $\alpha_v\beta_3$. Такого рода специфическое взаимодействие перфторуглеродных наночастиц обеспечивается за счет их соединения с пептидомиметиком, распознающим интегрин $\alpha_v\beta_3$. Поскольку интегрин $\alpha_v\beta_3$ усиленно экспрессируется не только в опухолевых сосудах, но и в прогрессирующей атеросклеротической бляшке, перфторуглеродные наночастицы успешно применялись для визуализации атеросклеротического повреждения аорты у кроликов (Winter et al., 2003). Кроме того, связывание перфторуглеродных наночастиц с антителами против тканевого фактора и фибрина позволяло визуализировать поврежденный эндотелий и тромбы в просвете сосудов, соответственно (Flacke et al., 2001). Перфторуглеродные наночастицы также представляют собой неоценимый инструмент для наблюдения судьбы клеток, вводимых в организм с терапевтической целью. Partlow et al. (2007) с помощью магнитно-резонансной томографии наблюдали продвижение и аккумуляцию в подколленных лимфоузлах прогениторных клеток, меченых перфторуглеродными наночастицами и введенных в пяточную область.

Парамагнитными материалами называют ионы металлов или органические радикалы, име-

ющие неспаренные электроны. В присутствии магнитного поля спины неспаренных электронов ориентируются в магнитном поле в невозбужденном состоянии, формируя материал с насыщенным магнитным моментом. Прекращение действия магнитного поля устраняет этот феномен. Группы соседних электронов, ориентированные в одинаковом направлении, получили название магнитных доменов. Уменьшение магнитных материалов до наноразмерных величин приводит к формированию высокого магнитного момента, известного под названием **суперпарамагнетизма**. Наиболее хорошо изучены суперпарамагнитные свойства частиц оксида железа. Для биомедицинских целей чаще всего используется магнетит (Fe_3O_4), который представляет собой смесь различных оксидов железа (Tartaj et al., 2003).

Подобно квантовым точкам, **суперпарамагнитные наночастицы** обладают довольно высокой токсичностью. Поэтому в процессе их синтеза необходимо повышение их биосовместимости. Это может достигаться различными путями, например, помещением суперпарамагнитных наночастиц в биологически инертные футляры из декстрана, полисахаридов и полиэтиленгликоля. Покрытые золотом суперпарамагнитные наночастицы могут использоваться в качестве контрастных агентов при проведении магнитно-резонансной томографии, что позволяет существенно увеличить разрешающую способность данного метода (Ji et al., 2007). С другой стороны, известно, что помещение суперпарамагнитных наночастиц в циклическое магнитное поле приводит к их выраженному разогреву за счет электрического сопротивления металлического компонента (Laurent et al., 2008). Этот факт обосновывает применение суперпарамагнитных наночастиц для таргетной термической деструкции патологических тканевых образований (в первую очередь, опухолей).

Микророботы, нанороботы.

На протяжении последних десяти лет непрерывно производились попытки сконструировать **микророботы** для лечения определенных заболеваний. Так, в 2002 г. Ishiyama et al. разработали микроразмерные вращающиеся винтовые структуры, движение которых в кровотоке обеспечивалось магнитным полем. Эти микророботы предназначались для доставки лекарственных веществ в инфицированную ткань и даже для

проникновения в опухоли с целью их термической деструкции. В 2003 г. была предпринята попытка использовать магнитные поля различной интенсивности для обеспечения направленного движения в организме человека микроробота, содержащего ферромагнитные частицы (Mathieu et al., 2003). В 2005 г. эти попытки увенчались успешным созданием микророботов, имевших размер около 200 мкм, которые могли быть введены в просвет сосуда через иглу (Nelson, Rajamani, 2005). Эти микророботы эффективно перемещались по водному лабиринту за счет помещения во внешнее магнитное поле, причем различные частоты поля приводили к селективной активации определенных частей робота, обеспечивая контроль его функций.

Однако принципиально иной уровень функционирования устройств этого типа может быть достигнут при переходе на наномасштаб. Это станет возможным после разработки молекулярных аналогов современных подшипников и шестерней. Для создания таких **нанороботов** будет применяться методика позиционной сборки. В макромире аналогом этого процесса является автоматизированная сборочная линия автозавода, где каждый робот выполняет строго заданную манипуляцию. Позиционная сборка алмазоподобных структур из молекулярного сырья хорошо изучена теоретически с помощью математических моделей механосинтеза алмаза (Drexler, 1992; Merkle, Freitas, 2003). **Механосинтез алмаза** - это процесс контролируемого добавления атомов углерода к участку роста кристаллической решетки алмаза в вакуумированной среде. Использование этого подхода может обеспечить быстрое производство огромного количества нанороботов.

На сегодняшний день мы располагаем ограниченными данными о возможном применении подобных нанороботов в практической медицине. Один из немногих завершенных проектов посвящен созданию т. н. респирицита – искусственного эритроцита, состоящего из 18 миллионов четко структурированных атомов (Freitas, 1998). **Респирицит** представляет собой сферический сосуд из алмазоподобного материала, имеющий 1 мкм в диаметре и выдерживающий давление в 1000 атмосфер. Способность этого наноробота к переносу кислорода в 256 раз превышает аналогичную способность эритроцита.

Другой пример наноробота, выполняющего функцию естественной клетки человеческого организма – **искусственный фагоцит** (Freitas, 2005). Такого рода наноробот также предназначен для циркуляции в кровотоке и фагоцитоза патогенных вирусов, бактерий и грибов. По прогнозам создателей, введение в кровоток искусственных фагоцитов может приводить к полному уничтожению патогенных микроорганизмов в течение нескольких часов у пациентов с тяжелой септикопиемией. Большие надежды возлагаются на применение нанороботов в хирургии. При этом нанороботы также вводятся в кровоток и затем осуществляют поиск пораженной ткани и коррекцию дефектов за счет манипулирования на наноуровне. Первые данные о применении нанороботов для хирургических нужд свидетельствуют о перспективности данного метода. Так, например, **фемтосекундный лазер** представляет собой «нано-ножницы», с помощью которых осуществляются тончайшие манипуляции на уровне внутриклеточных структур. Такой эффект достигается за счет испарения нанобъемов ткани без какого-либо повреждения соседних участков ткани. Уже имеется опыт использования фемтосекундного лазера для препарирования микротрубочек в клетках дрожжей (Sacconi et al., 2005) и нанохирургии отдельных хромосом в живой яйцеклетке путем избирательного удаления определенных участков генома (Konig et al., 1999). Существенным моментом является то, что эти процедуры не влияют на жизнеспособность клеток, в которых они выполняются.

В будущем прогнозируется создание нанороботов, способных осуществлять мельчайшие манипуляции на ультраструктурном уровне, невыполнимые рукой самого искусного микрохирурга.

Нанооболочки.

Одним из примеров использования наноструктур для направленной доставки лекарственных препаратов являются **нанооболочки**. В отличие от углеродных наночастиц, нанооболочки представляют собой несколько более крупные частицы, состоящие из кремнеземной сердцевины и тонкого золотого покрытия. Нанооболочки покрываются слоем полимера, содержащего лекарственный препарат, и вводятся в организм. После накопления частиц в пораженной ткани (например, в опухоли) производится облучение данной области инфракрасным лазером. Это приво-

дит к селективному поглощению нанооболочками инфракрасных частот и их нагреванию. Нагрев поверхности частицы приводит к высвобождению лекарства из слоя полимера и обеспечивает его локальное действие.

Нанооболочки могут использоваться для иммуноанализа цельной крови, которая, как известно, хорошо проницаема для инфракрасных лучей. При присоединении антител к поверхности нанооболочек путем варьирования толщины металлического покрытия можно добиться точного определения длины волны, на которую будут «отвечать» частицы. В настоящее время уже имеется положительный опыт использования этой методики для детекции иммуноглобулинов, присутствующих в растворе, сыворотке и цельной крови в концентрации ниже 1 нг/мл (Hirsch et al., 2005).

Еще одна область применения нанооболочек – прямая деструкция опухолевых клеток. Для этой цели использовались содержащие железо нанооболочки с иммобилизованными на их поверхности моноклональными антителами против опухолевых поверхностных антигенов. После инъекции нанооболочек в кровоток они селективно связываются с опухолевыми клетками как в зоне первичной опухоли, так и в области метастазов. Облучение животных магнитным полем, генерируемым портативным аппаратом **магнитно-резонансной томографии**, приводило к нагреванию железосодержащих нанооболочек до 170°C и гибели опухолевых клеток в течение нескольких секунд (DeNardo et al., 2005).

Нанобиотехнологии в лабораторной диагностике.

Нанотехнологии открывают новые возможности в клинической лабораторной диагностике. Молекулярная диагностика способствует формированию персонализированной медицины - современного направления, в основе которого лежит составление индивидуального генотипического и фенотипического портрета пациента. Кроме того, преимуществами использования нанотехнологии в лабораторной диагностике являются возможность использования очень небольших количеств биологического материала, высокая скорость и чувствительность лабораторных тестов, и, наконец, возможность одновременного проведения диагностики и лечения.

Нанотехнологии могут применяться для решения самых разных диагностических задач, в

частности, генотипирования, иммуногистохимического анализа, детекции биохимических маркеров различных заболеваний и обнаружения патогенных микроорганизмов.

Нанобиочипы.

В настоящее время микрочипы широко используются для выявления полиморфизмов и мутаций. Усилия исследователей в течение последних лет были направлены на миниатюризацию биочипов с целью обеспечения максимальной плотности нанесения биологического материала. Недавно разработанная технология поиска и идентификации аллельных полиморфизмов и мутаций в геноме человека, основанная на применении наночастиц золота, не требует предварительной амплификации (Bao et al., 2005).

Атомно-силовая микроскопия.

В основе метода **атомно-силовой микроскопии** лежит принцип профилометра (рис. 2). При этом заостренный пирамидальный наконечник, присоединенный к кронштейну, движется по поверхности изучаемого объекта, обеспечивая формирование трехмерного изображения объекта на экране регистрирующего устройства (Pereira, 2001). Кронштейн, на котором располагается наконечник, состоит из двух слоев – золотого зеркала и слоя силикона. Двухмерное изображение (ширина и длина объекта) достигается за счет отсчета расстояния, пройденного кронштейном, а третье измерение (глубина или высота) формируется путем отражения лазерного пучка и фиксации полученных значений двойным фотодиодом.

Атомно-силовая микроскопия имеет некоторые преимущества перед методом сканирующей электронной микроскопии, традиционно используемой для получения поверхностных изображений биологических объектов высокого разрешения. При сканирующей электронной микроскопии изображение объекта формируется за счет детекции электронов, отраженных объектом. При этом поверхность объекта должна быть электропроводной, что в большинстве случаев достигается путем напыления тонкого слоя металла на образец. Процедура напыления приводит к маскированию некоторых структур клеточной оболочки и, кроме того, клетки образца теряют жизнеспособность в ходе его приготовления. Изобретение атомно-силовой микроскопии позволило избежать этих проблем, поскольку в дан-

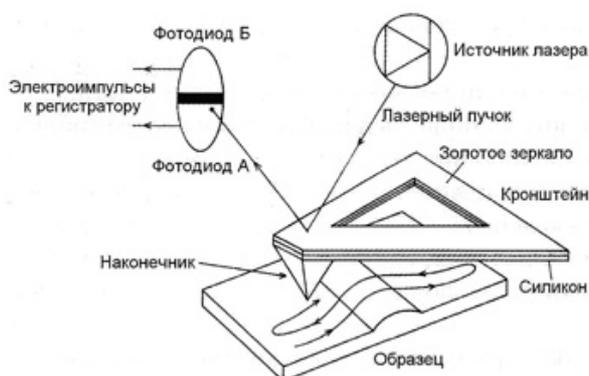


Рис. 2. Принцип работы атомного силового микроскопа.

ном случае не требуется покрытие образца слоем металла и вполне возможно наблюдение живых клеток. При этом разрешающая способность атомно-силовой микроскопии не уступает традиционной сканирующей электронной микроскопии.

Атомно-силовая микроскопия может использоваться не только для визуализации клеток и субклеточных структур, но и для детекции молекулярных структур. Pereira (2001) использовал нанодатчик с иммобилизированной на поверхности кронштейна атомного силового микроскопа супероксиддисмутазой для обнаружения продукции супероксид-аниона клетками пекарских дрожжей. Иммобилизация каталазы в аналогичных условиях позволила определить продукцию перекиси водорода. Размещение на верхушке наконечника атомного силового микроскопа молекул блокаторов кальциевых каналов позволяет локализовать индивидуальные кальциевые каналы на поверхности клетки по выраженному отклонению сигнала, регистрируемому в этих точках. Метод атомно-силовой микроскопии является перспективным и в плане направленной доставки лекарственных препаратов, поскольку в этом случае препарат может быть доставлен не только в отдельную клетку, но и в определенный внутриклеточный компартмент.

Нанотехнологии в цитогенетике.

Методы цитогенетики используются для характеристики структуры хромосом и их аномалий. Использование флуоресцентной гибридизации *in situ* позволило добиться хороших результатов. В настоящее время молекулярная цитогенетика получила новый импульс к развитию, что связано главным образом с использованием

атомно-силовой микроскопии и флуоресцентной гибридизации *in situ* на основе квантовых точек. Атомно-силовая микроскопия позволяет получить информацию об ультраструктуре хромосом и одновременно осуществлять препаровку мельчайших участков хромосом.

Kanger et al. (2008) разработали оригинальную методику изучения механических свойств ядерного хроматина *in vivo* с помощью магнитных наночастиц, управляемых «магнитным пинцетом». Количественные характеристики вязкости и эластичности хроматина, полученные в этих экспериментах, хорошо согласуются с результатами других исследований и позволяют рассчитывать силу, необходимую, например, для репозиции фрагментов хроматина в ядре. Авторы работы предполагают, что методика «магнитного пинцета» в будущем может использоваться для таргетной регуляции экспрессии генов путем перемещения определенных локусов из зон конденсированного хроматина в зоны его разрыхления и наоборот. Кроме того, использование этой методики может обеспечить возможность эпигеномной регуляции экспрессии некоторых генов за счет присоединения к поверхности магнитных наночастиц ферментов, осуществляющих метилирование и деметилирование азотистых оснований.

Нанобиодатчики.

Нанобиодатчики представляют собой наноразмерные датчики для качественного и количественного определения химических веществ и определенных типов клеток в биологическом материале. Нанобиодатчики обладают исключительно высокой чувствительностью по сравнению с другими типами датчиков (Jain, 2003).

Таблица 2. Основные типы нанодатчиков (по Jain, 2007)

Типы нанодатчиков
Электронные нанодатчики
Электрохимические нанодатчики
Нанодатчики, основанные на переключении ионных каналов
Нанопроволочные датчики
Наноконсоли
Нанодатчики на основе нанотрубок
Кремнеземные наночастицы
Датчики, инкапсулированные в биологически локализованный материал
Нанодатчики на основе вирусных частиц

Выделяют несколько типов нанобиодатчиков (табл. 2). Одним из вариантов являются **нанопроволоки**. Поскольку поверхность нанопроволоки легко поддается химической модификации, в настоящее время освоены методы нанесения на нее распознающих элементов для различных молекул. Присоединение молекулы-мишени к поверхности нанопроволоки вызывает немедленное изменение ее электропроводности, которое может учитываться количественными методами. Легированная бором силиконовая нанопроволока использовалась для создания высокочувствительных количественных датчиков биологического назначения (Cui et al., 2001). Модифицированная биотином силиконовая нанопроволока применялась для детекции стрептавидина в пикомолярных концентрациях. Малый размер, высокая чувствительность и возможность детекции в режиме реального времени делают нанопроволоку перспективным материалом для чиповой диагностики и прижизненной диагностики.

Другой тип нанодатчиков основан на технологии переключения ионных каналов. Датчик представляет собой синтетическую самосборную мембрану, функционирующую по принципу биологического прерывателя. Электрический импульс от датчика генерируется при контакте с искомой биологической молекулой (Cornell, 2002).

Диагностическая система «Biodetect» (Integrated NanoTechnologies, США) функциони-

рует за счет электронного распознавания связывания искомой молекулы ДНК с чувствительным элементом микрочипа. Молекула ДНК при этом формирует мостик между двумя струнами нанопроволоки. Образование ДНК-мостиков, наличие которых контролируется с помощью методов флуоресцентной визуализации, легко распознается путем измерения сопротивления или других электрических свойств нанодатчика.

Некоторые нанодатчики основаны на использовании вирусных частиц. Так, в частности, вирус герпеса и аденовирус использовались для запуска самосборки магнитных нанозерен, обеспечивающих детекцию других вирусов в биологических средах (Perez et al., 2003). Нанозерна состояли из магнитного ядра, представленного оксидом железа и декстрановой оболочки. Далее к поверхности нанозерен присоединялись антитела против вируса герпеса. Облучение диагностической системы магнитным полем обеспечивало чрезвычайно чувствительную детекцию вирусных частиц, например, 5 вирусных частиц в объеме сыворотки 10 мл. Описанная диагностическая система имеет гораздо более высокую чувствительность, чем традиционный иммуноферментный анализ. С другой стороны, она характеризуется большей скоростью выполнения, меньшей стоимостью и встречаемостью артефактов, чем полимеразная цепная реакция.

Датчики, инкапсулированные в биологически локализованный материал (ДИБЛМ), состоят из сенсорных молекул, погруженных в химически инертный матрикс путем микроэмульсионной полимеризации, что обеспечивает образование сферических нанодатчиков диаметром от 20 до 200 нм (Sumner et al., 2002). Эти датчики обеспечивают внутри- и межклеточную детекцию различных ионов и молекул в режиме реального времени, причем формирующийся при этом сигнал не подвергается интерференции со стороны белковых молекул. ДИБЛМ также демонстрируют хорошую устойчивость к выщелачиванию и фотовыцветанию. В плазме крови человека ДИБЛМ обеспечивают высокочувствительную детекцию напряжения кислорода, на которую не влияют эффекты светорассеяния и аутофлуоресценции (Cao et al., 2004).

Нанокронштейны предназначены для трансформации молекулярного взаимодействия в механическое смещение наноплатформы (около 10 нм), которое может быть измерено напря-

мую за счет степени отклонения светового пучка от поверхности кронштейна. Использование нанокронштейнов в будущем может стать альтернативой полимеразной цепной реакции и дополнить существующие методы ДНК- и белковых микрочипов, поскольку в данном случае отпадает необходимость метить или копировать молекулы-мишени. Преимущества нанокронштейнов состоят в том, что они дают возможность быстрого распознавания немеченых специфических последовательностей ДНК для идентификации генных полиморфизмов, онкогенов и мутаций. Нанокронштейны могут быть полезны для разработки новых типов нанодатчиков для детекции вирусов, бактерий и других патогенных микроорганизмов (Gupta et al., 2006).

Нанотехнологии и молекулярная визуализация

Как и традиционная диагностика, нанодиагностика преследует цель возможно более раннего выявления заболевания в идеале на молекулярном уровне. В связи с этим в наномедицине появился термин «молекулярная визуализация». Молекулярная визуализация возможна при использовании следующих видов диагностических исследований:

1. Оптическая биолуминесценция и флуоресценция.
2. Компьютерная томография.
3. Магнитно-резонансная томография.
4. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография.
5. Позитронно-эмиссионная томография.

Методы оптической визуализации.

Для оптической молекулярной визуализации чаще всего используются квантовые точки. Они представляют собой неорганические флуоресцентные наночастицы, имеющие целый ряд преимуществ по сравнению с органическими флуоресцентными метками. Квантовые точки могут быть идеальным инструментом для молекулярной визуализации у животных *in vivo*. Диагностическая ценность квантовых точек существенно возрастает при обеспечении их селективной доставки в определенный орган или ткань без нарушения их функции. Направленная доставка квантовых точек становится возможной при их конъюгации с пептидами или антителами. Первое исследование, посвященное возможности

использования квантовых точек для молекулярной визуализации, показало, что конъюгация пептидов с квантовыми точками приводит к их селективному накоплению в сосудах опухолей и других тканей *ex vivo* (Akerman et al., 2002). Позднее были выполнены исследования, показавшие возможность использования конъюгатов «квантовые точки-пептид» для визуализации специфических тканей *in vivo*. Так, в работе Cai et al. (2006) применялись квантовые точки, конъюгированные с трипептидом АРГ-ГЛИ-АСП. Последний является антагонистом интегрина $\alpha_v\beta_3$, который, в свою очередь, селективно экспрессируется на поверхности опухолевых клеток и сосудов. В результате внутривенного введения конъюгатов квантовых точек с указанным трипептидом авторам удалось добиться идеальной флуоресцентной визуализации подкожной глиобластомы у мышей *in vivo*. Квантовые точки также конъюгировались с моноклональными антителами против мембранного простатоспецифического антигена для детекции рака предстательной железы у мышей *in vivo* (Gao et al., 2004). В другом исследовании применялись конъюгаты квантовых точек и антител против альфафетопротеина для визуализации гепатомы *in vivo* (Yu et al., 2007).

Tada et al. (2007), используя метод высокоскоростной конфокальной биомикроскопии кожной складки, изучили движение единичной (!) квантовой точки, конъюгированной с антителом против герцептина-2, у мышей с раком молочной железы. При этом авторы наблюдали циркуляцию квантовой точки в просвете кровеносных сосудов, экстравазацию квантовой точки, ее связывание с мембранным антигеном и движение от мембраны опухолевой клетки к перинуклеарной зоне.

К сожалению, прижизненная флуоресцентная визуализация тканей с помощью квантовых точек, успешно продемонстрированная в нескольких исследованиях на мелких лабораторных животных, в силу ограниченной глубины проникновения оптического сигнала не может быть напрямую экстраполирована на клиническую практику. В клинической медицине эта методика может применяться для визуализации поверхностных тканевых образований (опухоли кожи и подкожной клетчатки), интраоперационной диагностики и визуализации зон, доступных при эндоскопии

Компьютерная томография.

В силу отсутствия тканеспецифических контрастных агентов, компьютерная томография до настоящего времени не рассматривалась как метод молекулярной визуализации. Тем не менее, в последние годы появились исследования, в которых в качестве контрастных агентов для компьютерной томографии использовались наночастицы. Так, йодсодержащие наночастицы в исследовании Huafil et al. (2007) обеспечивали хорошую визуализацию макрофагов в атеросклеротических бляшках аорты кролика. Есть основания ожидать, что использование этих наночастиц может стать важным элементом компьютерной томографии коронарных артерий у человека. Использование в качестве контрастирующего агента покрытых полимером неорганических наночастиц (Bi_2S_3) показало, что эти частицы в 5 раз более эффективно поглощают рентгеновские лучи, чем стандартные йодсодержащие контрастные агенты (Rabin et al., 2006). Кроме того, наночастицы гораздо дольше циркулировали в крови и не уступали традиционным агентам по безопасности и эффективности. Учитывая, что компьютерная томография относится к наиболее часто используемым в настоящее время диагностическим методам, эти данные позволяют надеяться на все более активное внедрение наноразмерных контрастных и визуализирующих агентов в практику использования данного метода.

Магнитно-резонансная томография.

Определенные перспективы связаны с использованием наночастиц в качестве альтернативы традиционным контрастным агентам для магнитно-резонансной томографии. Для этой цели использовались суперпарамагнитные наночастицы оксида железа, которые подвергаются специфическому захвату клетками ретикуло-эндотелиальной системы. В связи с этим, наночастицы оксида железа применялись для визуализации печени (Reimer et al., 2000), селезенки (Weissleder et al., 1988) и лимфоузлов (Mack et al., 2002). Суперпарамагнитные наночастицы оксида железа хорошо обнаруживаются даже при их очень низкой концентрации. Имеются данные о визуализации отдельных клеток, содержащих эти наночастицы, и даже индивидуальных наночастиц (Shapiro et al., 2006). Поэтому данный тип наночастиц в последнее время активно используется для мечения отдельных клеток и прослеживания

путей их миграции *in vivo* (Stuckey et al., 2006).

Наиболее часто используемой мишенью для молекулярной визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии является интегрин $\alpha_v\beta_3$. Для визуализации этого маркера опухолевого роста впервые были использованы парамагнитные липосомы, покрытые антителами и содержащие ионы гадолиния (Sipkins et al., 1998). Для направленной доставки парамагнитных наночастиц к клеткам опухолей использовался уже упоминавшийся ранее трипептид АРГ-ГЛИ-АСП (Winter et al., 2003). У кроликов с чешуйчато-клеточной карциномой инъекция таких наночастиц сопровождалась выраженным усилением сигнала на периферии опухоли через 2 часа после инъекции. В одном из последних исследований парамагнитные наночастицы против интегрин $\alpha_v\beta_3$ использовались для визуализации ранних стадий атеросклероза (Winter et al., 2006). Примечательно, что эти наночастицы содержали фумагиллин - мощный антиангиогенный препарат, блокирующий рост сосудов атеросклеротической бляшки. Через неделю после первой инъекции наночастиц они вводились снова, причем интенсивность сигнала при повторном введении была менее выраженной у животных, которым в первый раз вводились наночастицы с фумагиллином. Эти данные рассматриваются авторами как свидетельство антиатерогенного эффекта наночастиц, содержащих препарат. Таким образом, парамагнитные наночастицы могут выполнять роль бионаномашин, сочетая в себе функциональные элементы, обеспечивающие направленную доставку, визуализацию и терапевтический эффект.

К настоящему времени были выполнены единичные исследования, в которых изучалась возможность визуализации других молекулярных мишеней с помощью магнитно-резонансной томографии и наночастиц. Так, Flacke et al. (2001) изучали диагностическую эффективность содержащих гадолиний наночастиц для выявления нестабильных атеросклеротических бляшек. Данные парамагнитные наночастицы были направлены против молекул фибрина, причем их введение собакам *in vivo* позволяло выявить нестабильные бляшки. Другими авторами изучалась возможность использования парамагнитных наночастиц для доставки антирестенозных препаратов к гладким миоцитам сосудистой стенки (Lanza et al., 2002). Так или иначе, метод моле-

кулярной визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии пока находится на ранней стадии своего развития. Большинство выполненных исследований было направлено на визуализацию сосудов, что связано с достаточно большими размерами парамагнитных наночастиц. Совершенствование методов создания парамагнитных наночастиц, имеющих средство к определенным внутриклеточным структурам, может в перспективе сделать возможной визуализацию определенных типов клеток.

Радионуклидные методы визуализации.

В большинстве выполненных к настоящему времени исследований наноплатформ для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии изучалась возможность направленной доставки наночастиц, меченых радиоизотопами, к опухолевой ткани с целью ее визуализации. Например, наночастицы оксида железа, меченые изотопом ^{111}In и содержащие моноклональные антитела, исследовались на модели рака молочной железы у мышей (DeNardo et al., 2005). Эти наночастицы обеспечивали оптимальную детекцию опухоли и после их нагревания за счет облучения переменным магнитным полем вызывали термоллизис опухолевой ткани (рис.3). Перфторуглеродные наночастицы, также меченые ^{111}In , использовались для детекции опухолевого ангиогенеза у кроликов (Hu et al., 2007). Селективность связывания этих наночастиц с опухолевыми сосудами обеспечивалась их направленностью против интегрина $\alpha_v\beta_3$. Было показано, что наночастицы, содержащие около 10 атомов ^{111}In , обладают гораздо большей диагностической специфичностью, чем те, что содержат 1 атом изотопа. Важнейшее преимущество однофотонной эмиссион-

ной компьютерной томографии перед позитронно-эмиссионной томографией состоит в возможности одновременной визуализации нескольких радиоизотопов, поскольку гамма-лучи от различных изотопов могут быть дифференцированы по их энергии. На сегодняшний день в литературе отсутствуют данные о попытках использования двойной радиоизотопной визуализации с помощью наночастиц.

Несколько исследований были посвящены изучению наноплатформ для позитронно-эмиссионной томографии. Liu et al. (2007) изучили распределение ^{64}Cu -меченых однослойных нанотрубок в организме мыши *in vivo* с помощью позитронно-эмиссионной томографии, а также распределение этих нанотрубок *ex vivo*. Было показано, что нанотрубки обладают высокой стабильностью *in vivo*, причем длина функционализирующих их молекул полиэтиленгликоля оказывает влияние на распределение и время полужизни в кровотоке. В том же исследовании была показана хорошая диагностическая информативность нанотрубок для выявления опухолей, содержащих интегрин $\alpha_v\beta_3$.

Использование наночастиц в качестве контрастных агентов для радионуклидных исследований сопряжено с некоторыми трудностями в интерпретации получаемых результатов. Дело в том, что радионуклидные методы диагностики визуализируют в первую очередь изотоп, а не наночастицы. Суждения о накоплении наночастиц в том или ином органе в данном случае являются косвенными, поскольку в ходе исследования не исключается диссоциация радионуклида и поверхностного слоя наночастиц. Обеспечение более прочного связывания наночастиц с радиоизотопами будет способствовать созданию

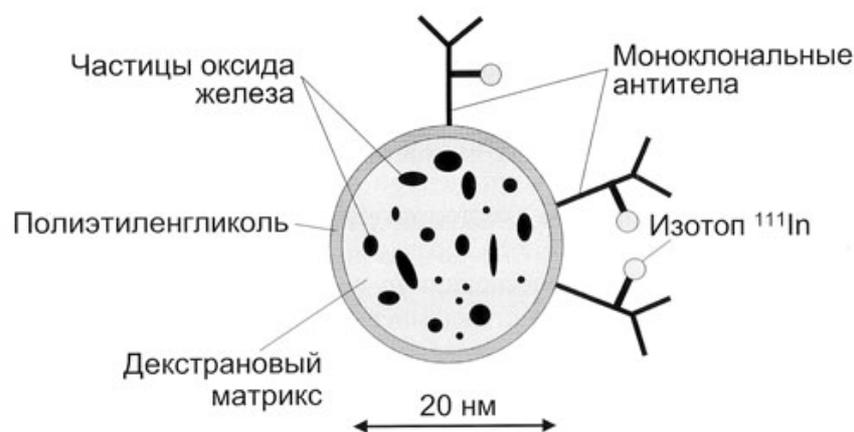


Рис. 3. Схема строения гибридной наночастицы, предназначенной для диагностики и терапии опухолей.

интегральных структур, дающих возможность одновременного количественного анализа молекулярных изображений и направленной доставки лекарственных препаратов.

Бимодальная визуализация с помощью наночастиц.

Ни один из существующих методов визуализации не может быть признан идеальным и дающим полную информацию об объекте исследования. Например, количественная оценка флуоресцентных сигналов затруднена *in vivo* и, кроме того, не дает возможности визуализировать глубоко лежащие ткани. С другой стороны, магнитно-резонансная томография обеспечивает высокое разрешение сигнала, но страдает от недостаточной чувствительности. Таким образом, комбинация различных методов визуализации могла бы дать более качественную информацию об исследуемом объекте.

В настоящее время предпринимаются попытки разработки бимодальных агентов для магнитно-резонансной томографии и оптической визуализации. Парамагнитные флуоресцирующие липосомы, несущие сайты связывания с интегрин $\alpha_v\beta_3$, использовались для изучения опухолей у мышей *in vivo* (Mulder et al., 2005). Использование таких наноструктур позволило авторам лучше изучить паттерны адгезии липосом к эндотелию опухолевых микрососудов. Cai et al. (2007) недавно сообщили о разработке бимодального агента на основе квантовых точек для одновременной молекулярной визуализации интегрин $\alpha_v\beta_3$ с помощью позитронно-эмиссионной томографии и инфракрасной флуоресценции. В качестве радионуклида для позитронно-эмиссионной томографии использовался ^{64}Cu . С использованием этого метода производилась количественная оценка эффективности направленной доставки частиц к опухолевым сосудам. Было показано, что для достижения достаточной интенсивности позитронно-эмиссионного томографического сигнала при этом требуется гораздо меньшая концентрация наночастиц, чем та, что необходима для флуоресценции *in vivo*. Это позволяет значительно понизить ожидаемую токсичность кадмиевых квантовых точек, что делает гораздо более реальным использование этого метода для дальнейших биомедицинских исследований.

Обратимое подавление экспрессии генов с помощью интерферирующей и антисмысловой

РНК широко применяется в современной биологии и медицине. Для доставки иРНК в опухолевые клетки и визуализации ее внутриклеточного накопления была разработана методика, включающая одновременное получение магнитно-резонансного, томографического и флуоресцентного сигналов (Medarova et al., 2007). Использованное для этой цели наноустройство состояло из магнитных наночастиц, связанных с флуоресцентной меткой и иРНК. Кроме того, к поверхности наночастиц дополнительно присоединялся мембранный пептид для внутриклеточной транслокации. Накопление наночастиц было подтверждено в опухолевой ткани с помощью магнитно-резонансной томографии и инфракрасной флуоресценции.

Таким образом, нанотехнологии находят применение практически во всех современных способах диагностики, связанных с визуализацией тканей. Использование наночастиц позволяет перейти на уровень молекулярной визуализации, дающей возможность наблюдать тонкие патологические изменения внутри и вне клеток.

Использование нанотехнологий для транспортировки и направленной доставки лекарственных препаратов.

По некоторым оценкам, до 95% вновь созданных лекарственных препаратов демонстрируют серьезные недостатки фармакокинетических параметров и/или обладают выраженными побочными эффектами (Brayden, 2003). В связи с этим, актуальную задачу представляет разработка методов направленной (таргетной) доставки лекарственных препаратов к поврежденным тканям. Способы **направленной доставки лекарств** обеспечивают достижение действующей концентрации препарата в поврежденной ткани без выраженного системного эффекта. Нанотехнологии способствуют решению этой задачи, что, в свою очередь, позволяет снизить дозировки препаратов, увеличить их терапевтический эффект и повысить безопасность их применения. Под «**нанолекарствами**» понимают наноразмерный (1-100 нм) переносчик, содержащий инкапсулированное, диспергированное, адсорбированное или конъюгированное лекарственное вещество (Koo et al., 2005).

Koo et al. (2005) приводят следующие преимущества использования наночастиц в качестве

переносчиков лекарственных препаратов. Во-первых, при использовании наноразмерных переносчиков объем распределения препарата обычно снижается. Во-вторых, происходит снижение токсичности препарата за счет его избирательного накопления в поврежденной ткани и меньшего поступления в здоровые ткани. В-третьих, многие нанопереносчики увеличивают растворимость гидрофобных веществ в водной среде и, таким образом, делают возможным их парентеральное введение. В-четвертых, системы доставки способствуют повышению стабильности препаратов на основе пептидов, олигонуклеотидов и небольших гидрофобных молекул. И, наконец, в-пятых, нанопереносчики представляют собой биосовместимые материалы.

По механизму обеспечения адресной доставки препаратов выделяют две основные стратегии – пассивный и активный перенос. Пассивный перенос происходит за счет преимущественного выхода лекарственных наночастиц в воспаленную или опухолевую ткань вследствие локального повышения проницаемости микрососудов при этих патологических процессах. Для дополнительного повышения проницаемости микрососудов в ткани-мишени могут применяться такие физические факторы, как ультразвук (Nelson et al., 2002) и гипертермия (Meuer et al., 2001). Для обеспечения эффективного пассивного переноса требуется продолжительная циркуляция лекарственных наночастиц в кровотоке. В то же время, немодифицированные наночастицы достаточно быстро подвергаются опсонизации и захвату клетками ретикуло-эндотелиальной системы. «Маскирование» наночастиц наиболее часто достигается за счет их покрытия слоем полиэтиленгликоля, который обладает химической инертностью и низкой иммуногенностью. Показано, что время полужизни в кровотоке покрытых полиэтиленгликолем липосом составляет от 15 до 24 часов у грызунов и до 45 часов у человека (Woodle, 1993), в то время как непокрытые липосомы имеют время полужизни, не превышающее 2 часов (Allen, Everest, 1983). Пассивный перенос препаратов в центральную нервную систему может иметь место при ее заболеваниях, сопровождающихся повышением проницаемости гемато-энцефалического барьера. Показано, что повышение проницаемости последнего происходит при ишемическом инсульте, болезни Альцгеймера, некоторых

энцефалопатиях и рассеянном склерозе.

Активная доставка лекарственных препаратов в поврежденные ткани предполагает маркирование поверхности наночастиц антителами или иными распознающими элементами, которые обеспечивают высокоизбирательное связывание наночастиц с антигенами, экспрессирующимися на поверхности поврежденных клеток.

Применение нанотехнологии и наноматериалов в отдельных областях медицины.

Наномедицинские подходы все более интенсивно внедряются в конкретные медицинские специальности, обеспечивая решение проблем лечения сердечно-сосудистых, эндокринных, онкологических заболеваний, а также заболеваний нервной, пищеварительной, дыхательной систем и опорно-двигательного аппарата. В последние годы формируются отдельные направления наномедицины, названные соответственно отраслям медицинских знаний, например, наноневрология, наноонкология, наноэндокринология и т. д. Ниже описываются достижения последних лет в некоторых конкретных областях наномедицины.

Нанотехнологии в кардиологии.

Использование нанотехнологии и наноматериалов в кардиологии приводит к существенному прогрессу в диагностике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Борьба с последствиями артериального и венозного тромбоза остается важнейшей задачей современной кардиологии. В последнее время получены данные о тромболитическом эффекте малоинтенсивного ультразвука. Добавление микро- или нанопузырьков не только увеличивает разрешающую способность при осуществлении ультразвуковой визуализации, но и усиливает тромболитический эффект ультразвука, даже в отсутствие традиционных тромболитиков (Birnbau et al., 1998). Механизм терапевтического эффекта нанопузырьков включает их прикрепление к тромбу, фрагментацию (после облучения ультразвуком) и механическое разрушение тромба. Эта методика получила название **сонотромболиза** (Daffertshofer, Hennerici, 2006). В настоящее время проводятся клинические исследования, посвященные эффективности сонотромболиза с использованием нанопузырьков, наполненных перфторпропаном, у пациентов с ишемическим инсультом (Unger, 2006).

Сконструированные с помощью нанотехнологии молекулы, называемые **нанолипоблокаторами**, могут подавлять захват окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП), активированными макрофагами (Chnari et al., 2006). Нанолипоблокаторы взаимодействуют с ЛНП двумя путями. Анионные нанолипоблокаторы взаимодействуют с нейтральными и слабоокисленными ЛНП, предотвращая их дальнейшее окисление. В то же время, нанолипоблокаторы не взаимодействуют напрямую с высокоокисленными ЛНП, но, связываясь со скэвенджер-рецепторами на поверхности макрофагов, подавляют неконтролируемый захват окисленных ЛНП последними (Chnari et al., 2006). В том же исследовании было показано, что анионные нанолипоблокаторы в значительной степени подавляли опосредованный скэвенджер-рецепторами захват ЛНП макрофагами. В результате понижалось количество вновь образованных пенистых клеток и содержание холестерина в макрофагах.

Наноматериалы завоевывают важные позиции и в технологии изготовления внутрисердечных и внутрисосудистых имплантантов. Так, предполагается, что импрегнация манжеты искусственных клапанов сердца наночастицами серебра может привести к значительному уменьшению риска развития септического эндокардита в послеоперационном периоде, а создание супергидрофобных поверхностей на подвижных элементах клапанов позволит избежать тромбоза клапана.

Включение в состав покрытия коронарных стентов наночастицы, содержащих антирестенозные и антитромботические препараты, может способствовать уменьшению вероятности развития таких поздних осложнений процедуры стентирования, как рестеноз и тромбоз.

Нанотехнологии в эндокринологии.

В последние годы появились единичные сообщения о разработке **нанороботов**, призванных осуществлять контроль уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом (Cavalcanti et al., 2008). Использование такого подхода позволяет избежать многократного, иногда на протяжении многих лет, взятия крови для определения уровня глюкозы. Кроме того, применение нанороботов, мониторирующих уровень глюкозы в крови, позволит повысить степень информированность пациентов о заболевании и обеспечить более четкий контроль гликемии. Наличие циркулирующих в крови нанороботов может дать возможность од-

новременного анализа уровня гликемии в сосудах различных органов. При этом создается уникальная возможность оценивать степень поглощения глюкозы различными тканями и идентифицировать ткани с наиболее выраженными нарушениями захвата глюкозы. Дополнительную диагностическую информацию может дать мониторинг концентрации глюкозы в крови у пациента, находящегося в различных состояниях (покой, физическая нагрузка, до и после приема пищи и т. д.).

Оболочка разрабатываемого для этих целей наноробота представлена нанокомпозитами углерода и металлов, что придает поверхности наноробота идеальную гладкость, делает ее химически инертной, а по прочности приближает ее к алмазу. На поверхности наноробота формируется искусственный гликокаликс, предотвращающий адгезию фибриногена и маскирующий устройство от распознавания иммунной системой. Определение текущего местонахождения наноробота обеспечивается за счет радиочастотного идентифицирующего устройства. Движение наноробота осуществляется с потоком крови без дополнительного активного перемещения. Основными функциональными элементами наноробота для мониторинга уровня гликемии являются: 1) химический датчик, 2) источник питания, 3) передатчик. В качестве датчиков для определения концентрации глюкозы предполагается использовать наносенсоры на основе металлоксидных полупроводников. Предполагается, что плотность нанороботов в крови будет составлять около 10^{12} в среднем объеме циркулирующей крови взрослого человека (5 л). При этом общая масса нанороботов составляет менее 0,2 г. Существуют предпосылки для обеспечения передачи информации о критических изменениях уровня глюкозы в крови непосредственно на мобильный телефон пациента.

Элиминация нанороботов из организма может быть достигнута следующим образом: в поверхностный слой наноробота загружается гиалуронидаза, которая расщепляет гликокаликс поверхности робота. После истечения срока службы нанороботов (ожидаемое время полужизни около 3 месяцев) или при принятии решения о прекращении мониторинга уровня гликемии к нанороботам направляется радиосигнал, который инициирует высвобождение гиалуронидазы (Gough et al., 2000). В результате происходит утрата поверхностного защитного слоя гликопротеинов, и

нанороботы распознаются и элиминируются иммунной системой организма.

Таким образом, использование нанороботов для контроля уровня глюкозы в крови может способствовать повышению качества жизни пациентов с сахарным диабетом и улучшению результатов их лечения.

Нанотехнологии в онкологии, гематологии и трансфузиологии.

Проблеме применения наночастиц для диагностики и терапии онкологических заболеваний в последнее десятилетие были посвящены многочисленные исследования. В настоящем разделе приводятся лишь последние данные, касающиеся этого важного вопроса.

В диагностике опухолей используются различные типы наночастиц, включая квантовые точки, нанооболочки, коллоидные наночастицы металлов, суперпарамагнитные наночастицы и углеродные наноструктуры. Основной проблемой на пути использования квантовых точек для диагностики опухолей является достаточно высокая токсичность металлов, входящих в состав первых. Для уменьшения токсичности применяются пассивирующие покрытия, например, сульфидами цинка и кадмия. Фотостабильность покрытых этими материалами квантовых точек не страдает. Дополнительное улучшение биосовместимости квантовых точек достигается их покрытием полиэтиленгликолем, белками и углеводами (Hartman et al., 2008). Нанооболочки, покрытые тонким слоем золота, могут использоваться для одновременной диагностики и терапии опухолей. В исследовании Gobin et al. (2007) облучение аккумулялированных в опухолевой ткани нанооблочек околоинфракрасным светом приводило к термической деструкции карцином у мышей. Суперпарамагнитные наночастицы могут служить эффективным контрастным агентом при проведении магнитно-резонансной томографии. В настоящее время имеется опыт четкой визуализации злокачественных опухолей прямой кишки (Tota et al., 2005) и рака молочной железы (Funovics et al., 2004) с помощью суперпарамагнитных частиц с присоединенными к их поверхности моноклональными антителами. Одним из перспективных способов направленной доставки суперпарамагнитных наночастиц в опухолевую ткань является их конъюгация с фолиевой кислотой. Активный захват последней опухолевыми

клетками обеспечивает избирательное накопление наночастиц в опухоли (Sun et al., 2006). Подобно нанооболочкам, суперпарамагнитные наночастицы могут использоваться для термической абляции опухолей. Нагревание наночастиц в данном случае обеспечивается облучением импульсным магнитным полем. Недавно завершенная I фаза клинического исследования, проведенного на пациентах с раком предстательной железы, показала достоверное снижение простатоспецифического антигена у 8 из 10 пациентов, прошедших процедуру термической абляции опухоли с помощью суперпарамагнитных наночастиц (Johannsen et al., 2007).

Углеродные нанотрубки также рассматриваются в качестве перспективных противоопухолевых наноструктур. В работе Kam et al. (2005) было показано, что функционализированные фолатом однослойные нанотрубки интернализировались опухолевыми клетками, причем облучение опухоли ближним инфракрасным светом приводило к интенсивному разогреву нанотрубок, вызывавшему лизис клеток опухоли без повреждения соседних клеток.

Кроме углеродных нанотрубок, для визуализации и терапии опухолей в будущем могут применяться производные фуллерена. Эндоздральные комплексы фуллерена с ионами гадолиния Gd^{3+} , называемые гадофуллеренами, в настоящее время используются в качестве неселективных контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии. Большой интерес вызывает перспектива использования гадофуллеренов для прицельной визуализации опухолей, однако к настоящему времени таких исследований не проводилось. Теоретическая возможность создания конъюгатов противоопухолевых антител с «пустыми» молекулами фуллеренов была изучена в работах Ashcroft et al. (2006) и Rancan et al. (2007).

Различные типы наночастиц могут выступать в роли транспортеров противоопухолевых препаратов. Основной проблемой при этом является обеспечение селективного накопления содержащих препарат наночастиц в опухолевой ткани. Для решения этой проблемы используются два подхода - пассивное и активное «прицеливание» (targeting) (Lammers et al., 2008). Пассивная доставка химиотерапевтических средств, иммобилизованных на наночастицах, основана на та-

ких особенностях опухолевых сосудов, как повышенная проницаемость и отсутствие полноценных лимфатических капилляров. В результате длительно циркулирующие в кровотоке наночастицы накапливаются в интерстиции опухоли и задерживаются в нем (Duncan, 2006). Активная доставка предполагает соединение поверхности наночастиц, содержащих химиопрепарат, с моноклональными антителами или специфическими пептидами, которые распознаются поверхностными рецепторами опухолевых клеток.

Примером пассивной доставки химиопрепаратов к опухолевым клеткам может служить использование в клинической практике липосом, нагруженных доксорубицином. Известны также липосомальные противоопухолевые препараты, содержащие винкристин и цисплатин. Для пассивной доставки противоопухолевых препаратов широко используются биополимеры. Так, например, в 2005 году был одобрен для клинического применения при раке молочной железы препарат абраксан, представляющий собой конъюгат альбумина и паклитаксела. Примером активной доставки является использование конъюгатов радионуклидов, иммунотоксинов и противоопухолевых антибиотиков с антителами против CD20, CD25 и CD33 при диагностике и терапии неходжкинской лимфомы, Т-клеточной лимфомы и острого миелобластного лейкоза, соответственно (Larnmers et al., 2008).

Нанобиотехнологии открывают широкие возможности для создания новых классов кровезаменителей, лишенных недостатков донорской крови. Одним из примеров второго поколения кровезаменителей является **полигемоглобин**, связанный с каталазой и супероксиддисмутазой (Powanda, Chang, 2002). Кровезаменители на основе такого полигемоглобина особенно эффективны при геморрагическом шоке, сопровождающемся массивной ишемией с последующей реперфузией. Третье поколение кровезаменителей, разрабатываемое в настоящее время, основано на создании искусственных эритроцитов, содержащих гемоглобин и ферментативные системы. Определенный интерес представляет модель искусственного эритроцита, предложенная Chang et al. (2003). Оболочкой такой искусственной клетки служит тонкая мембрана, состоящая из кополимера полилактида и полиэтиленгликоля и проницаемая для глюкозы и других небольших

гидрофильных молекул. Внутри искусственного эритроцита содержится гемоглобин, супероксиддисмутаза, каталаза и метгемоглобинредуктаза. Результаты экстраполяции данных о продолжительности циркуляции искусственных эритроцитов в крови, полученных на крысах, на клиническую ситуацию у человека показывают, что среднее время циркуляции может составлять до 41 часа.

Нанотехнологии в терапии заболеваний дыхательной системы.

Поскольку наноструктуры с диагностическими и терапевтическими функциями могут быть сравнительно просто доставлены в просвет дыхательных путей, наномедицинские технологии оказались применимы к целому ряду заболеваний легких, а именно: обструктивным заболеваниям легких, генетическим нарушениям в дыхательной системе, инфекционным заболеваниям и опухолям (Pison et al., 2006).

В патогенезе атопической бронхиальной астмы важная роль принадлежит активности перибронхиального воспаления. В свою очередь, выраженность воспаления зависит от уровня экспрессии Р-селектина, обеспечивающего адгезию лейкоцитов к поверхности эндотелиальных клеток легочных микрососудов. John et al. (2003) создали полимерные наночастицы с функциональными группами, способными имитировать естественные сайты связывания Р-селектина. В результате введения этих наночастиц наблюдалось выраженное ослабление реактивности бронхов в ответ на аллерген и уменьшение инфильтрации перибронхиальной ткани эозинофилами у мышей *in vivo*. В другом исследовании наночастицы, содержащие хитозан и ДНК интерферона γ , при интраназальном введении мышам, сенсibilизированным овальбумином, способствовали достоверному уменьшению гиперреактивности дыхательных путей и ослаблению гистологических признаков воспаления в ткани легких (Kumar et al., 2003).

Доставка генетических конструкций к эпителиальным клеткам, в геноме которых имеются мутации генов эпителиального хлорного канала, может оказаться перспективной для лечения муковисцидоза. Так, в работе Truong-Le et al. (1999) были получены данные о том, что трансфекция гена эпителиального хлорного канала в человеческие эпителиальные клетки трахеи и бронхов с помощью желатиновых наночастиц приводит к экспрессии данного гена в 50% клеток.

Бактериальные и вирусные инфекции дыхательной системы играют ключевую роль в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких и муковисцидоза, приводя к утрате функционирующей легочной паренхимы и дыхательной недостаточности. Установлено, что повторное пероральное введение мышам наночастиц на основе органических полимеров, содержащих три основных противотуберкулезных препарата (рифампицин, изониазид и пиразинамид), позволяло полностью элиминировать микобактерии из организма животных, добившись при этом более редкого введения препаратов, чем при стандартной терапии (Pandey et al., 2003). Биодоступность противотуберкулезных препаратов еще более возрастает при введении нагруженных ими наночастиц ингаляционным путем (Pison et al., 2006).

Наночастицы могут также успешно использоваться для индукции длительного иммунного ответа против респираторных вирусов. Например, введение мышам хитозановых наносфер, содержащих «коктейль» из ДНК плазмид, кодирующих антигены респираторного синцитиального вируса, приводило к существенному повышению титров иммуноглобулинов А и G, числа цитотоксических Т-лимфоцитов и концентрации интерферона у (Kumar et al., 2002). В последние годы наночастицы также успешно использовались в эксперименте для вакцинации против вируса парагриппа.

Нанотехнологии в неврологии и нейрохирургии.

Хорошая биосовместимость нанотрубок и их электропроводность делают возможным использование этого класса наноматериалов в качестве матриц для индукции роста нейрональных сетей. Функционализированные нанотрубки создают хорошую основу для прикрепления конусов роста удлиняющихся аксонов (Hu et al., 2004). Структура поверхности нанотрубок оказывает влияние на интенсивность роста аксонов и степень их ветвления. Показано, что скорость роста аксонов и длина их отростков были максимальными при использовании в качестве подложки положительно заряженной поверхности покрытых полиэтиленмином нанотрубок (Hu et al., 2005). При этом использование в качестве матрицы других вариантов нанотрубок не давало такого хорошего результата. Интенсивный рост отростков ней-

ронов наблюдался также на поверхности нанотрубок, покрытых 4-гидроксинonenалом (фактором роста нейронов) (Mattson et al., 2000). На основании этих данных была предложена схема использования пространственно упорядоченных положительно заряженных нанотрубок в качестве трехмерной матрицы для стимуляции роста нейрональных сетей (Lovat et al., 2005).

Несколькими группами исследователей изучалась возможность передачи электрических импульсов от формирующейся нейрональной сети с помощью проводящих нанотрубок. Lovat et al. (2005) установили, что между растущими нейронами и нанотрубками имеется электрическое сопряжение, поскольку подача электрических импульсов на нанотрубки вызывала увеличение постсинаптических токов растущих на трубках нейронов гиппокампа.

Нанотехнологии в травматологии и ортопедии.

В последние годы появились новые методы регенерации костной ткани, основанные на применении наноматериалов. Подобные костные матрицы, содержащие коллаген и гиалуроновую кислоту, уже прошли клинические испытания на пациентах с дефектами костей, возникающими после травмы, удаления опухолей и спондилодеза. Клетки костной ткани также могут эффективно расти и пролиферировать на матрице и нанотрубках, поскольку последние не разрушаются и являются биологически инертными (Zanello et al., 2006). Также было предложено несколько новых методов регенерации хряща, в том числе после травматических повреждений коленного сустава. Нанотехнологии, как и клеточная терапия, рассматриваются как перспективные способы регенерации хряща. Тонкая структура электрошпильной поли-L-лактидной матрицы представляет собой идеальную основу для формирования тканей, в частности, хряща. Имплантированные в такую матрицу клетки растут вдоль нановолокон, которые демонстрируют хорошую биосовместимость и в то же время являются биодegradуруемыми (Boudriotetal., 2004).

Наноматериалы находят применение и в качестве покрытия конструкций для металлоостеосинтеза. В экспериментальных исследованиях показано, что покрытие титановых конструкций наноразмерными частицами фосфата кальция сопровождается лучшей остеоинтеграцией, чем при покрытии стандартным фосфатом кальция

(Sato et al., 2008). Существует несколько способов нанесения наночастиц фосфата кальция на металлическую поверхность. В последние годы наиболее перспективными считаются методы электростатического распыления и электростатической самосборки. Метод электростатического распыления позволяет создавать пористые покрытия, которые имеют большую площадь поверхности для взаимодействия с белками, клетками и молекулами лекарственных препаратов (Huang et al., 2005). Костная матрица, содержащая наноразмерные волокна оксида алюминия, обеспечивала лучшую адгезию остеобластов, чем матрица на основе стандартных зерен данного материала (Price et al., 2003). Кроме того, в наноматрице отмечалась более высокая активность щелочной фосфатазы и более выраженное отложение кальция.

Серьезным осложнением открытых переломов является инфицирование тканей. Colon et al. (2006) установили, что наноструктурированная частицами оксида цинка и диоксида титана поверхность способствуют лучшей адгезии и функциональной активности остеобластов и, напротив, препятствуют адгезии патогенных бактерий, таких как *Staphylococcus epidermidis*.

Нанотехнологии в офтальмологии.

Более 90% всех используемых в офтальмологии лекарственных форм представлены глазными каплями. Несмотря на относительную эффективность глазных капель, около 95% активного лекарственного начала не достигает клеточных мишеней вследствие защитного механизма слезотечения. Существует еще одна причина низкой биодоступности лекарственных препаратов, входящих в состав глазных капель, – это высокая плотность роговицы. Для оптимизации доставки лекарственных средств к структурам глаза использовались различные нанопереносчики, включая полимерные наночастицы, дендримеры и липосомы (Vandervoort, Ludwig, 2007). Применение этих наночастиц, нагруженных препаратами, обеспечивало более длительный контакт лекарственного средства с клетками-мишенями. Установлено, что при субконъюнктивальном введении полилактидных наночастиц диаметром 200 нм практически все частицы задерживаются в месте введения. Это позволяет уменьшить частоту закапывания и снизить дозу используемого средства. Те же преимущества нанопереносчи-

ков могут быть востребованными при внутриглазном введении препаратов. Внутриглазное введение фактора пигментного эпителия, конъюгированного с полилактид-ко-гликолидными наночастицами, приводило к более выраженному нейропротективному эффекту у мышей с экспериментальной ишемической ретинопатией, чем введение неконъюгированного фактора пигментного эпителия (Li et al., 2006). В последние годы появились сообщения об эффективной трансфекции генов в клетки структур глаза с помощью наночастиц. Так, de la Fuente et al. (2008) показали эффективность переноса стандартных плазмид в культивируемые клетки эпителия роговицы и конъюнктивы с помощью хитозангиалуронатных наночастиц (уровень трансфекции до 15%).

Роль нанотехнологии в лечении инфекционных заболеваний.

Нанотехнологии используются не только для диагностики инфекционных заболеваний, но и для уничтожения патогенных микроорганизмов и их элиминации из организма человека. Определенные составы нанопорошков обладают выраженными противомикробными свойствами. Такие порошки состоят из нанокристаллических частиц оксидов нетоксичных металлов с присоединенными к ним активными формами галогенов (например, $MgO \cdot Cl_2$, $CaO \cdot Br_2$). При контакте этих частиц с патогенными бактериями (например, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Bacillus globigii*) последние гибнут в течение нескольких минут.

Определенные наноматериалы также обнаруживают выраженные микробицидные свойства. Например, нанотрубки, синтезированные из углеродородов и аммония, демонстрируют мощный антимикробный эффект (Lee et al., 2004). Хорошо изучены антибактериальные свойства наночастиц серебра (Kim et al., 2007; Chen, Schluesener, 2008). Добавление этих наночастиц в перевязочный материал позволяет снизить риск развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

В настоящее время активно исследуются возможности применения нанотехнологии для создания новых противовирусных препаратов. Мишенью для этих воздействий являются вирусы иммунодефицита человека, гепатита С, гриппа и бешенства.

Нанотехнологии в стоматологии.

Существуют основания предполагать, что в

ближайшее время произойдет активное внедрение наноматериалов и наноустройств в стоматологию (Freitas, 2000). Применение нанотехнологичных подходов в стоматологии позволит существенно снизить заболеваемость кариесом и другими заболеваниями органов ротовой полости. Один из аспектов **наностоматологии** – совершенствование приемов местной анестезии с помощью наночастиц. Предполагается, что введение коллоидной суспензии, содержащей несколько миллионов нагруженных анестетиком наночастиц в десневой карман сможет обеспечить их миграцию через слизистую в дентинные каналы и далее в пульпу зуба. Наночастицы будут двигаться по электрохимическому и температурному градиенту. Не исключается и возможность их позиционной навигации в использовании нанокomпьютера.

Использование нанороботов будет способствовать решению некоторых проблем ортодонтии. В частности, нанороботы смогут осуществлять манипуляции на периодонтальных тканях (десна, цемент, пародонт, альвеолы зуба), обеспечивая быстрое и безболезненное выпрямление зубного ряда, вращение и вертикальную репозицию зубов. Ожидается, что наностоматология сможет продлить срок службы зубов за счет замены поверхностных слоев эмали ковалентно связанными с ней ультрапрочными материалами, например, сапфиром и алмазом, которые превосходят прочность эмали в 20-100 раз. Наконец, планируется добавление в состав зубных порошков и паст нанороботов, способных полностью очищать над- и поддесневые поверхности зубов от формирующегося налета и камней, превращая полученный органический материал в безопасные пары, лишённые запаха.

Вопросы безопасности наноматериалов и нанотехнологий в медицине.

Активное внедрение наноматериалов в клиническую медицину требует глубокого знания потенциальных рисков и побочных эффектов, сопряженных с использованием этих материалов. Производственные циклы, направленные на создание новых наноматериалов, также могут сопровождаться накоплением отходов, оказывающих токсическое, канцерогенное и мутагенное действие на организм человека. В связи с этим, в специальной литературе последних лет большое внимание уделяется рассмотрению вопро-

сов безопасности наноматериалов и нанотехнологий в медицине и биологии. Отрасль исследований, связанных с изучением безопасности наноматериалов, получила название **нанотоксикологии** (Donaldson et al., 2004).

Поступление наночастиц в организм человека возможно ингаляционным, пероральным, перкутаным и парентеральным (в случае введения лекарственных и диагностических агентов, конъюгированных с наночастицами) путями. Контакт человека с наноматериалами может происходить на этапе разработки, производства, использования и переработки (Stern, McNeil, 2008).

За счет броуновского движения наночастицы способны преодолевать большие расстояния в воздушной среде и, следовательно, они с легкостью проникают в альвеолы легких. Установлено, что многие наночастицы, находящиеся в воздухе, имеют ярко выраженную тенденцию к спонтанной агрегации и формированию более крупных частиц (Sioutas et al., 2005). Агрегация воздушных наночастиц может также наступать в результате конденсации на них паров воды. По мере увеличения размера наночастиц вероятность их проникновения в альвеолы снижается. В то же время, агрегация воздушных наночастиц с их укрупнением создает предпосылки для их контактирования с кожей и желудочно-кишечным трактом. С другой стороны, создание искусственных покрытий наночастиц (например, с помощью полиэтиленгликоля), предназначенных для уменьшения взаимодействия между частицами, напротив, препятствует агрегации воздушных наночастиц и делает их попадание в нижние дыхательные пути более вероятным. В нескольких экспериментальных исследованиях, выполненных на грызунах, была показана транслокация наночастиц из просвета альвеол в интерстиций легких (Oberdorster, 2000). Такого рода перенос вдыхаемых наночастиц в легкие и затем в кровь заслуживает особенного внимания, поскольку в некоторых исследованиях была показана роль вдыхаемых наночастиц в патогенезе различных заболеваний. Например, Radomski et al. (2005) показали, что углеродные нанотрубки усиливают агрегацию тромбоцитов *in vitro* и стимулируют процесс тромбообразования *in vivo*.

Результаты исследований, посвященных вопросу о транслокации вдыхаемых наночастиц из легких в другие органы, носят противоречивый

характер. Так, например, Kreyling et al. (2002) установили, что у крыс транслокации из легких в печень, селезенку, сердце и мозг подвергается не более 1% иридиевых наночастиц, имевших диаметр 80 и 15 нм. С другой стороны, у людей не наблюдалось поступления углеродных наночастиц, меченых технецием-99, из легких в другие органы (Brown et al., 2002). В целом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют считать, что легкие представляют собой труднопреодолимый барьер для проникновения наночастиц в организм.

В некоторых экспериментальных исследованиях на крысах была показана способность вдыхаемых наночастиц поступать через эпителий носоглотки и обонятельную луковицу в центральную нервную систему (Elder et al., 2006). Результаты этих исследований, по-видимому, не подлежат прямому переносу на аналогичную ситуацию у человека. Это связано с тем, что крысы имеют значительно большую площадь обонятельного эпителия, а относительная масса их обонятельной луковицы в 177 раз больше, чем у человека. Тем не менее, в некоторых клинических исследованиях был обнаружен захват нейронами обонятельной луковицы человека вводимых интраназально наночастиц золота диаметром 50 нм (de Lorenzo, 1970). Кроме того, хорошо известен факт миграции по нервным путям некоторых наноразмерных вирусов. Таким образом, транслокация вдыхаемых с воздухом наночастиц в нейроны ЦНС представляется весьма вероятной. Эти данные вызывают особенную настороженность, поскольку в одном из последних исследований было показано, что магниевые наночастицы обладают выраженной нейротоксичностью, вызывая оксидативный стресс, истощение внутриклеточных запасов дофамина и гибель нейронов (Hussain et al., 2006).

Наночастицы могут поступать в организм человека через кожу. Усиление интереса к перкутанному пути поступления наночастиц связано с активным использованием нанотехнологии в производстве одежды, косметических средств и солнцезащитных кремов. Изучению вопроса о проникновении наночастиц оксида титана (10-60 нм), входящих в состав солнцезащитных кремов в качестве поглотителей ультрафиолетового излучения, в эпидермис человека и животных, был посвящен целый ряд исследований (Gamer et al.,

2006, Mavon et al., 2007). В этих исследованиях не было зафиксировано проникновение наночастиц оксида титана глубже рогового слоя эпидермиса, хотя в некоторых случаях отмечалось избирательное накопление наночастиц в волосяных фолликулах (Nohynek et al., 2007). С другой стороны, в последнее время были получены данные о хорошей проникающей способности квантовых точек через кожу. В работе Ryman-Rasmussen et al. (2006) изучалось влияние размера, заряда и формы квантовых точек на глубину их проникновения через кожу свиньи *in vitro*. При этом мелкие сферические квантовые точки, в отличие от крупных квантовых точек эллиптической формы проходили через эпидермис и накапливались в дерме. В то же время, прохождения квантовых точек через все слои кожи авторы этой работы не наблюдали. Проникновение наночастиц железа, имеющих диаметр менее 10 нм, в дерму кожи человека *in vitro* было показано в работе Varoli et al. (2007). Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что «мелкие» наночастицы могут преодолевать кожный барьер, особенно в условиях повреждения кожи или ее заболеваний.

Пероральное поступление наночастиц представляет собой еще один путь их попадания в организм. Пероральное поступление возможно в случае контаминации наночастиц пищи, переноса наночастиц в ротовую полость с кожных покровов и, наконец, при пероральном приеме лекарственных препаратов, созданных на основе наночастиц. Хотя всасывание наночастиц в желудочно-кишечном тракте незначительно, в большинстве исследований было показано, что пероральное введение сопровождается некоторым повышением их уровня в плазме крови. Известно, что степень всасывания наночастиц в желудочно-кишечный тракт зависит от размера и характеристик поверхности, причем мелкие, нейтральные гидрофобные наночастицы всасываются лучше, чем крупные и гидрофильные (Hussain et al., 2001).

Токсичность наночастиц может быть связана с двумя основными перекликающимися механизмами - воспалением и оксидативным стрессом (Dick et al., 2003). В то же время, совершенно очевидно, что далеко не все наночастицы обладают способностью индуцировать воспаление и оксидативный стресс. Так, например, в исследовании Xia et al. (2006) было обнаружено, что

оксид титана, нанодисперсный углерод и карбоксилированный полистирол не вызывают окислительного стресса в линии макрофагов мыши, тогда как катионный полистирол и наночастицы, загрязняющие воздух, вызывали значимое усиление образования свободных радикалов. Потенциальная токсичность некоторых типов наночастиц может быть связана со специфическими механизмами. В частности, катионные дендримеры могут вызывать дезинтеграцию плазмалеммы за счет взаимодействия положительно заряженных терминальных группировок дендримера и отрицательно заряженных липидов, входящих в состав мембраны (Mecke et al., 2004).

Установлено, что провоспалительные эффекты наночастиц зависят от площади их поверхности. Так, ингаляция наноразмерных частиц оксида титана в течение 3 месяцев вызывала более выраженные воспалительные изменения в легких, чем ингаляция микрочастиц того же вещества (Oberdorster et al., 1994). Аналогичная зависимость провоспалительного эффекта от удельной площади поверхности наблюдалась и для углеродных наночастиц в экспериментах на крысах (Donaldson et al., 2002). С другой стороны, некоторые исследования не подтверждают зависимость выраженности воспалительного ответа от размера и площади поверхности наночастиц (Sayes et al., 2006). Существует мнение, что наличие провоспалительных эффектов наночастиц зависит не от площади их поверхности, а от свойств поверхности как таковой. В исследовании Warheit et al. (2006) реактивность поверхности кварцевых наночастиц различного размера оценивалась с помощью гемолитического потенциала. При этом выраженность воспалительных изменений в легких коррелировала не с размером наночастиц, а с реактивностью их поверхности.

В настоящее время мы располагаем результатами целого ряда экспериментальных исследований, выполненных на мелких грызунах и посвященных изучению токсичности нанотрубок при их ингаляционном введении. Эти исследования показали, что пролонгированное введение однослойных и многослойных нанотрубок может вызывать хроническое воспаление легких, формирование гранулем, фиброз и, в некоторых случаях, смерть (Warheit et al., 2004, Carriego-Sanchez et al., 2006). Интратрахеальное введение эквивалентной массы нанотрубок и нанодисперсного

углерода позволило определить, что воспалительные изменения в легких являются специфическими именно для нанотрубок, поскольку введение углеродных наночастиц не сопровождалось какими-либо гистологическими нарушениями в легких (Shvedova et al., 2005).

Исследования кожной токсичности наноматериалов не выявили сколько-нибудь значимых негативных эффектов при локальном нанесении на кожу различных рецептур, содержащих наночастицы. С другой стороны, некоторые наноматериалы обладали достаточно высокой цитотоксичностью, выявленной на клеточных культурах *in vitro* (Sayes et al., 2006). Такое противоречие с результатами, полученными *in vivo*, может объясняться меньшей проникающей способностью наночастиц через интактную кожу. Эта точка зрения находит дополнительное обоснование в виде результатов экспериментов Sato et al. (2005), которые показали формирование крупных гранул при подкожной имплантации нанотрубок крысам.

Исследования острой системной токсичности наночастиц немногочисленны. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что большинство наноматериалов могут быть отнесены к разряду умеренно токсичных и малотоксичных по классификации Hodge и Sterner (1949). LD 50 этих веществ колеблется от 50 до 5000 мг/кг. Интересным является тот факт, что органы-мишени для большинства наночастиц входят в состав ретикуло-эндотелиальной системы. Так, например, при исследовании острой системной токсичности G3 катионного меламинавого дендримера в качестве органа-мишени была идентифицирована печень (Neerman et al., 2004). Эти данные вполне объяснимы, поскольку наночастицы после опсонизации действительно активно захватываются элементами ретикуло-эндотелиальной системы. Поскольку наночастицы, используемые в биомедицинских целях, зачастую покрывают биосовместимыми покрытиями, затрудняющими их распознавание и поглощение фагоцитами, органы-мишени для таких частиц могут быть иными. В частности, важную роль в элиминации такого рода наночастиц могут играть почки. Такие наночастицы, как углеродные нанотрубки, водорастворимые производные фуллеренов и дендримеры невысоких порядков преимущественно выводятся из организма почками (Stern, McNeil, 2008).

Известно, что некоторые наночастицы вызывают нарушение функции лизосом. Так, например, было показано, что кварцевые наночастицы могут вызывать повышение проницаемости мембраны лизосом и высвобождение лизосомальных ферментов с последующим запуском апоптоза альвеолярных макрофагов (Thibodeau et al., 2004). Активация аутофагии *in vitro* была отмечена под действием наноразмерных частиц оксида неодима (Chen et al., 2005), квантовых точек (Seleverstov et al., 2006) и фуллеренов (Yamawaki, Iwai, 2006).

К настоящему времени было опубликовано всего несколько исследований, посвященных изучению потенциальных канцерогенных эффектов наночастиц и наноматериалов. Согласно данным Nelson et al. (1993) и Mori et al. (2006), фуллерены не стимулируют формирования опухолей при длительном нанесении на кожу животных и не обладают мутагенным действием на клеточных культурах. С другой стороны, было показано, что фуллерены могут оказывать мутагенный эффект *in vitro* при облучении видимым светом и наличии микросом, выделенных из гепатоцитов (Sera et al., 1996). Мутагенность фуллеренов при их облучении, по-видимому, связана с образованием липоперекисей за счет высвобождения синглетного кислорода в процессе перехода молекулы фуллерена из возбужденного в стационарное состояние. Суммируя результаты исследований, посвященных изучению мутагенных эффектов наночастиц оксида титана, можно сделать следующий вывод. Некоторые исследования, выполненные *in vitro* на изолированных клетках и клеточных культурах, показали, что воздействие ультрафиолета может приводить к цитотоксическим и генотоксическим эффектам. С другой стороны, исследования, проведенные *in vivo*, не подтверждают наличия какого-либо онкогенного эффекта данных наночастиц.

Подводя итог, следует отметить, что нанотоксикология как самостоятельная область наномедицины в настоящее время находится в самом начале своего развития. Информация о потенциально опасных эффектах наночастиц на организм человека плохо систематизирована, а имеющиеся данные зачастую требуют подтверждения на других, более релевантных моделях.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Шляхто Е. В. с соавторами. Нанотехнологии в биологии и медицине: современное состояние вопроса. <http://prostonauka.com/nano/nanotechnologii-v-biologii-i-medicine/nanomaterialy/nanochasticity>
2. Freitas Jr RA. Nanotechnology, nanomedicine and nanosurgery. *Int J Surg*. 2005; 3: 243-246.
3. Feynman RP. There's plenty of room at the bottom. *Eng Sci*. 1960; 23: 22-36.
4. Desai TA, Chu WH, Tu JK et al. Microfabricated immunisolating biocapsules. *Biotechnol Bioeng*. 1998; 57(1): 118—120.
5. Leoni L, Desai TA. Nanoporous biocapsules for the encapsulation of insulinoma cells: biotransport and biocompatibility considerations. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001; 48(11): 1335-1341.
6. Nishizawa M, Menon VP, Martin CR. Metal nanotubule membranes with electrochemically switchable ion-transport selectivity. *Science*. 1995; 268(5211): 700-702.
7. Siwy Z, Fulinski A. Fabrication of a synthetic nanopore ion pump. *Phys Rev Lett*. 2002; 89(19): 198103.
8. Schmidt J 11th Foresight Conference on Molecular Nanotechnology, Palo Alto, CA (2003).
9. Cornell BA, Braach—Maksvytis VL, King LG et al. A biosensor that uses ion-channel switches. *Nature*. 1997; 387(6633): 580-583.
10. Meller A, Nivon L, Brandin E et al. Rapid nanopore discrimination between single polynucleotide molecules. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97(3): 1079-1084.
11. Li J, Gershow M, Stein D et al. DNA molecules and configurations in a solid-state nanopore microscope. *Nat Mater*. 2003; 2(9): 611—615.
12. Rhee M, Burns MA. Nanopore sequencing technology: nanopore preparations. *Trends Biotechnol*. 2007; 25(4): 174—181.
13. Deamer DW, Akeson M. Nanopores and nucleic acids: prospects for ultrarapid sequencing. *Trends Biotechnol*. 2000; 18(4): 147—151.
14. Foldvari M, Bagonluri M. Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: I. pharmaceutical properties. *Nanomedicine*. 2008 Jun 11.
15. Foldvari M, Bagonluri M. Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: II. Drug delivery and biocompatibility issues. *Nanomedicine*. 2008 Jun 11.
16. Venkatesan N, Yoshimitsu J, Ito Y et al. Liquid filled nanoparticles as a drug delivery tool for protein therapeutics. *Biomaterials*. 2005; 26(34): 7154-7163.
17. Kam NW, O'Connell M, Wisdom JA, Dai H Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102: 11600-11605.
18. Wu W, Wieckowski S, Pastorin G et al. Targeted delivery of amphotericin B to cells by using functionalized carbon nanotubes. *Angew Chem Int Edn Engl*. 2005; 44: 6358-6362.
19. Kam NW, Jessop TC, Wender PA, Dai H Nanotube molecular transporters: internalization of carbon nanotube—protein conjugates into mammalian cells. *J Am Chem Soc*. 2004; 126: 6850-6851.
20. Zhang Z, Yang X, Zhang Y et al. Delivery of telomerase reverse transcriptase small interfering RNA in complex with

positively charged single-walled carbon nanotubes suppresses tumor growth. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 4933-4939.

21. *Pantarotto D, Singh R, McCarthy D* et al. Functionalized carbon nanotubes for plasmid DNA gene delivery. *Angew Chem Int Edn Engl.* 2004; 43: 5242-5246.

22. *Cai D, Mataraza JM, Qin ZH* et al. Highly efficient molecular delivery into mammalian cells using carbon nanotube spearing. *Nat Methods.* 2005; 2: 449-454.

23. *Shaitan K, Tourleigh Y, Golik D, Kirpichnikov M.* Computer-aided molecular design of nanocontainers for inclusion and targeted delivery of bioactive compounds. *J Drug Del Sci Tech.* 2006; 16: 253—258.

24. *Cui D, Ozkan C, Kong Y, Gao H* Encapsulation of Pt-labeled DNA inside carbon nanotubes. *Mech Chem Biosys.* 2004; 1: 113—121.

25. *Yeh IC, Hummer G.* Nucleic acid transport through carbon nanotube membranes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 12177-12182.

26. *Schinazi RF, Sijbesma R, Srdanov G* et al. Synthesis and virucidal activity of a water-soluble, configurationally stable, derivatized C60 fullerene. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37(8): 1707—1710.

27. *Bosi S, Da Ros T, Caste llano S* et al. Antimycobacterial activity of ionic fullerene derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2000; 10(10): 1043-1045.

28. *Mroz P, Pawlak A, Satti M* et al. Functionalized fullerenes mediate photodynamic killing of cancer cells: Type I versus Type II photochemical mechanism. *Free Radic Biol Med.* 2007; 43(5): 711-719.

29. *Dugan LL, Lovett E, Cuddihy S* et al. In *Fullerenes: Chemistry, Physics, and Technology*, edited by KM Kadish and RS Ruoff, John Wiley and Sons, New York (2000), p.467.

30. *Cheng Y, Wang J, Rao T* et al. Pharmaceutical applications of dendrimers: promising nanocarriers for drug delivery. *Front Biosci.* 2008; 13: 1447-1471.

31. *Kojima C, Kono K, Maruyama K, Takagishi T.* Synthesis of polyamidoamine dendrimers having poly (ethylene glycol) grafts and their ability to encapsulate anticancer drugs. *Bioconjug Chem.* 2000; 11: 910-917.

32. *Fu HL, Cheng SX, Zhang XZ, Zhuo RX.* Dendrimer/DNA complexes encapsulated in a water soluble polymer and supported on fast degrading star poly(DL-lactide) for localized gene delivery. *J Control Release.* 2007; 124: 181-188.

33. *Kobayashi H, Kawamoto S, Jo SK* et al. Macromolecular MRI contrast agents with small dendrimers: pharmacokinetic differences between sizes and cores. *Bioconjug Chem.* 2003; 14: 388—394.

34. *Mecke A, Uppuluri S, Sassanella TM* et al. Direct observation of lipid bilayer disruption by poly (amidoamine) dendrimers. *Chem Phys Lipids.* 2004; 132: 3-14.

35. *Bawarski WE, Chidlowsky E, Bharali DJ Mousa SA.* Emerging nanopharmaceuticals. *Nanomedicine.* 2008 Jul 17.

36. *Fenske DB, Chonn A, Cullis PR.* Liposomal nanomedicines: an emerging field. *Toxicol Pathol.* 2008; 36(1): 21-29.

37. *Gaucher G, Dufresne MH, Sant VP* et al. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. *J Control Release.* 2005; 109: 169-188.

38. *Kwon GS.* Polymeric micelles for delivery of poorly water-soluble compounds. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.*

2003; 20: 35 7—403.

39. *Fahmy TM, Fong PM, Park J* et al. Nanosystems for simultaneous imaging and drug delivery to T cells. *AAPS J.* 2007; 9: E1 71-E 180.

40. *Tanaka R, Yuhi T, Nagatani N* et al. A novel enhancement assay for immunochromatographic test strips using gold nanoparticles. *Anal Bioanal Chem.* 2006; 385(8): 1414-1420.

41. *Ou Q Yuan R, Chai Y* et al. A novel amperometric immunosensor based on layer-by-layer assembly of gold nanoparticles-multi-walled carbon nanotubes-thionine multilayer films on polyelectrolyte surface. *Anal Chim Acta.* 2007; 603(2): 205-213.

42. *Asian K, Holley P, Geddes CD.* Microwave-Accelerated Metal-Enhanced Fluorescence (MAMEF) with silver colloids in 96-well plates: Application to ultra fast and sensitive immunoassays, high throughput screening and drug discovery. *J Immunol Methods.* 2006; 312(1-2): 137-147.

43. *Georganopoulou DG, Chang L, Nam JM* et al. Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(7): 2273-2276.

44. *Doria G, Franco R, Baptista P.* Nanodiagnostics: fast colorimetric method for single nucleotide polymorphism/mutation detection. *IET Nanobiotechnol.* 2007; 1(4): 53-57.

45. *Baptista PV, Koziol-Montewka M, Paluch-Oles J* et al. Gold-nanoparticle-probe-based assay for rapid and direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in clinical samples. *Clin Chem.* 2006; 52(7): 1433-1434.

46. *Yao X, Li X, Toledo F* et al. Sub-attomole oligonucleotide and p53 cDNA determinations via a high-resolution surface plasmon resonance combined with oligonucleotide-capped gold nanoparticle signal amplification. *Anal Biochem.* 2006; 354(2): 220-228.

47. *Baptista P, Pereira E, Eaton P* et al. Gold nanoparticles for the development of clinical diagnosis methods. *Anal Bioanal Chem.* 2008; 391(3): 943-950.

48. *Mo Y, Barnett ME, Takemoto D* et al. Human serum albumin nanoparticles for efficient delivery of Cu, Zn superoxide dismutase gene. *Mol Vis.* 2007; 13: 746-757.

49. *Till MC, Simkin MM, Maebius S.* Nanotech meets the FDA: a success story about the first nanoparticulate drugs approved by the FDA. *Nanotechnol Law Business.* 2005; 2: 163—167.

50. *Damascelli B, Cantu Q Mattavelli F* et al. Intraarterial chemotherapy with polyoxyethylated castor oil free paclitaxel, incorporated in albumin nanoparticles (ABI-OO7): Phase II study of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and anal canal: preliminary evidence of clinical activity. *Cancer.* 2001; 92: 2592-2602.

51. *Yang SC, Lu LF, Cai Y* et al. Body distribution in mice of intravenously injected camptothecin solid lipid nanoparticles and targeting effect on brain. *J Control Release.* 1999; 59: 299-307.

52. *Vasir JK, Labhasetwar V.* Biodegradable nanoparticles for cytosolic delivery of therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007; 59(8): 718-728.

53. *Panyam J, Zhou WZ, Prabha S* et al. Rapid endo-lysosomal escape of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles: implications for drug and gene delivery. *FASEBJ* 2002; 16: 1217-1226.

54. *Torchilin VP, Rammohan R, Weissig V, Levchenko TS.* TAT peptide on the surface of liposomes affords their efficient intracellular delivery even at low temperature and in the presence of metabolic inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 8786-8791.
55. *Sahoo SK, Labhasetwar V.* Enhanced antiproliferative activity of transferrin-conjugated paclitaxel-loaded nanoparticles is mediated via sustained intracellular drug retention. *Mol Pharmacol.* 2005; 2: 373-383.
56. *Sahoo SK, Ma W, Labhasetwar V.* Efficacy of transferrin-conjugated paclitaxel—loaded nanoparticles in a murine model of prostate cancer. *Int J Cancer.* 2004; 112: 335-340.
57. *Azzazy HM, Mansour MM, Kazmierczak SC.* From diagnostics to therapy: prospects of quantum dots. *Clin Biochem.* 2007; 40(13-14): 917-927.
58. *Hanaki K, Momo A, Oku T et al.* Semiconductor quantum dot/albumin complex is a long—life and highly photostable endosome marker. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 302(3): 496-501.
59. *Lim YT, Kim S, Nakayama A et al.* Selection of quantum dot wavelengths for biomedical assays and imaging. *Mol Imaging.* 2003; 2(1): 50—64.
60. *Mattrey RF.* The potential role of perfluorochemicals (PFCs) in diagnostic imaging. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1994; 22(2): 295-313.
61. *Winter PM, Cai K, Caruthers SD et al.* Emerging nanomedicine opportunities with perfluorocarbon nanoparticles. *Expert Rev Med Devices.* 2007; 4(2): 137-145.
62. *Crowder KC, Hughes MS, Marsh JN et al.* Sonic activation of molecularly-targeted nanoparticles accelerates transmembrane lipid delivery to cancer cells through contact-mediated mechanisms: implications for enhanced local drug delivery. *Ultrasound Med Biol.* 2005; 31(12): 1693-1700.
63. *Winter PM, Caruthers SD, Kassner A et al.* Molecular imaging of angiogenesis in nascent Vx—2 rabbit tumors using a novel alpha(nu) beta3—targeted nanoparticle and 1.5 tesla magnetic resonance imaging. *Cancer Res.* 2003; 63(18): 5838-5843.
64. *Flacke S, Fischer S, Scott MJ et al.* Novel MRI contrast agent for molecular imaging of fibrin: implications for detecting vulnerable plaques. *Circulation.* 2001; 104(11): 1280-1285.
65. *Partlow KC, Chen J, Brant JA et al.* 19F magnetic resonance imaging for stem/progenitor cell tracking with multiple unique perfluorocarbon nanobeacons. *FASEB J.* 2007; 21(8): 1647-1654.
66. *Tartaj P, Morales Mdp, Veintemillas—Verdaguer S et al.* The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *J Phys D Appl Phys.* 2003; 36(13): R182-197.
67. *Ji X, Shao R, Elliott AM et al.* Bifunctional gold nanoshells with a superparamagnetic iron oxide—silica core suitable for both MR imaging and photothermal therapy. *J Phys Chem C* 2007; 111(17): 6245-6251.
68. *Laurent S, Forge D, Port M et al.* Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chem Rev.* 2008; 108(6): 2064-2110.
69. *Ishiyama K, Sendoh M, Aral KI.* Magnetic micromachines for medical applications. *J Magn Magn Mater* 2002; 242—245: 1163-1165.
70. *Mathieu JB, Martel S, Yahia L et al.* MRI systems as a mean of propulsion for a microdevice in blood vessels. In: *Proceedings of 25th annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology.* 2003 Sep 17-21, Cancun, Mexico; 2003.
71. *Nelson B, Rajamani R.* Biomedical micro—robotic system. In: *Eighth international conference on medical image computing and computer assisted intervention,* 26-29 October 2005, Palm Springs, CA.
72. *Drexler KE.* *Nanosystems: molecular machinery, manufacturing, and computation.* New York: John Wiley & Sons; 1992.
73. *Merkle RC, Freitas Jr RA.* Theoretical analysis of a carbene carbon dimer placement tool for diamond mechanosynthesis. *J Nanosci Nanotechnol* 2003; 3: 319-324.
74. *Freitas Jr RA.* Exploratory design in medical nanotechnology: a mechanical artificial red cell. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1998; 26: 411-430.
75. *Freitas Jr RA.* Microbivores: artificial mechanical phagocytes using digest and discharge protocol. *J Evol Technol.* 2005; 14: 1-52.
76. *Sacconi L, Tolic—Norrelykke IM, Antolini R, Pavone FS.* Combined intracellular three—dimensional imaging and selective nanosurgery by a nonlinear microscope. *J Biomed Opt.* 2005; 10: 14002.
77. *Konig K, Riemann I, Fischer P, Halbhuber KJ.* Intracellular nanosurgery with near infrared femtosecond laser pulses. *Cell Mol Biol.* 1999; 45: 195-201.
78. *Hirsch LR, Halas NJ, West JL.* Whole-blood immunoassay facilitated by gold nanoshell-conjugate antibodies. *Methods Mol Biol.* 2005; 303: Willi.
79. *DeNardo SJ, DeNardo GL, Miers LA et al.* Development of tumor targeting bioprobes ((III)In-chimeric L6 monoclonal antibody nanoparticles) for alternating magnetic field cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(19 Pt 2): 7087s-7092s.
80. *Bao YP, Huber M, Wei TF et al.* SNP identification in unamplified human genomic DNA with gold nanoparticle probes. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33: e15.
81. *Pereira RS.* Atomic force microscopy as a novel pharmacological tool. *Biochem Pharmacol.* 2001; 62(8): 975-983.
82. *Kanger JS, Subramaniam V, van Driel R.* Intracellular manipulation of chromatin using magnetic nanoparticles. *Chromosome Res.* 2008; 16(3): 511-522.
83. *Jain KK.* Current status of molecular biosensors. *Med Device Technol.* 2003; 14: 10-15.
84. *Cui Y, Wei Q, Park H, Lieber CM.* Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species. *Science* 2001; 293: 1289-1292.
85. *Cornell BA.* Optical biosensors: present and future. In: *Lightner F, Taitt CR, editors. Membrane based biosensors.* Amsterdam. Elsevier; 2002. p. 457. Chapter 12.
86. *Perez JM, Simeone FJ, Saeki Y et al.* Viral-induced self—assembly of magnetic nanoparticles allows the detection of viral particles in biological media. *J Am Chem Soc.* 2003; 125: 10192-10193.
87. *Sumner JP, Aylott JW, Monson E, Kopelman R.* A fluorescent PEBBLE nanosensor for intracellular free zinc. *Analyst.* 2002; 127: 11—16.
88. *Cao Y, Lee Koo YE, Kopelman R.* Poly(decyl methacrylate)—based fluorescent PEBBLE swarm nanosensors for measuring dissolved oxygen in biosamples. *Analyst.* 2004; 129: 745—750.

89. Gupta AK, Nair PR, Akin D et al. Anomalous resonance in a nanomechanical biosensor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103:13362—13367.
90. Akerman ME, Chan WC, Laakkonen P et al. Nanocrystal targeting in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99(20): 12617-12621.
91. Cai W, Shin DW, Chen K et al. Peptide—labeled near— infrared quantum dots for imaging tumor vasculature in living subjects. *Nano Lett*. 2006; 6(4): 669-676.
92. Gao X, Cui Y, Leve RM et al. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol*. 2004; 22(8): 969—76.
93. Yu X, Chen L, Li K et al. Immunofluorescence detection with quantum dot bioconjugates for hepatoma in vivo. *J Biomed Opt*. 2007; 12(1): 014008.
94. Tada H, Higuchi H, Wanatabe TM, Ohuchi N In vivo real-time tracking of single quantum dots conjugated with monoclonal anti—HER2 antibody in tumors of mice. *Cancer Res*. 2007; 67(3): 1138—1144.
95. Hyafil F, Cornily JC, Feig JE et al. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography. *Nat Med*. 2007; 13(5): 636-641.
96. Rabin O, Manuel Perez J, Grimm J et al. An X-ray computed tomography imaging agent based on long-circulating bismuth sulphide nanoparticles. *Nat Mater*. 2006; 5(2): 118-122.
97. Reimer P, Jahnke N, Fiebich M et al. Hepatic lesion detection and characterization: value of nonenhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging, and spiral CT-ROC analysis. *Radiology*. 2000; 217(1): 152-158.
98. Weissleder R, Stark DD, Rummeny EJ et al. Splenic lymphoma: ferrite— enhanced MR imaging in rats. *Radiology*. 1988; 166(2): 423-430.
99. Mack MG, Balzer JO, Straub R et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging of head and neck lymph nodes. *Radiology*. 2002; 222(1): 239-244.
100. Shapiro EM, Sharer K, Skrtic S, Koretsky AP. In vivo detection of single cells by MRL Magn Reson Med. 2006; 55(2): 242-249.
101. Stuckey DJ, Carr CA, Martin—Rendon E et al. Iron particles for noninvasive monitoring of bone marrow stromal cell engraftment into, and isolation of viable engrafted donor cells from, the heart. *Stem Cells*. 2006; 24(8): 1968-1975.
102. Sipkins DA, Cheresch DA, Kazemi MR et al. Detection of tumor angiogenesis in vivo by alphaVbeta3—targeted magnetic resonance imaging. *Nat Med*. 1998; 4(5): 623-626.
103. Winter PM, Neubauer AM, Caruthers SD et al. Endothelial alpha(v) beta3 integrin—targeted fumagillin nanoparticles inhibit angiogenesis in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vase Biol*. 2006; 26(9): 2103-2109.
104. Lanza GM, Yu X, Winter PM et al. Targeted antiproliferative drug delivery to vascular smooth muscle cells with a magnetic resonance imaging nanoparticle contrast agent: implications for rational therapy of restenosis. *Circulation*. 2002; 106(22): 2842-2847.
105. Hu G, Lijowski M, Zhang H et al. Imaging of Vx-2 rabbit tumors with alpha(nu)beta3—integrin—targeted 11 Hn nanoparticles. *Int J Cancer*. 2007; 120(9): 1951-1957.
106. Liu Z, Cai W, He L et al. In vivo biodistribution and highly efficient tumour targeting of carbon nanotubes in mice. *Nat Nanotechnol*. 2007; 2(1): 47-52.
107. Mulder WJ, Strijkers GJ, Habets JW et al. MR molecular imaging and fluorescence microscopy for identification of activated tumor endothelium using a bimodal lipidic nanoparticle. *FASEB J*. 2005; 19(14): 2008-2010.
108. Cai W, Chen K, Li ZB et al. Dual-function probe for PET and near-infrared fluorescence imaging of tumor vasculature. *J Nucl Med*. 2007; 48(11): 1862-1870.
109. Medarova Z, Pham W, Farrar C In vivo imaging of siRNA delivery and silencing in tumors. *Nat Med*. 2007; 13(3): 372-377.
110. Brayden DJ Controlled release technologies for drug delivery. *Drug Discov Today*. 2003; 8: 976-978.
111. Nelson JL, Roeder BL, Carmen JC et al. Ultrasonically activated chemotherapeutic drug delivery in a rat model. *Cancer Res*. 2002; 62: 7280-7283.
112. Meyer DE, Shin BC, Kong GA et al. Drug targeting using thermally responsive polymers and local hyperthermia. *J Control Release*. 2001; 74:213-224.
113. Woodle MC Surface-modified liposomes: assessment and characterization for increased stability and prolonged blood circulation. *Chem Phys Lipids*. 1993; 64: 249-262.
114. Allen TM, Everest JM. Effect of liposome size and drug release properties on pharmacokinetics of encapsulated drug in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983; 226: 539-544.
115. Bimbaum Y, Luo H, Nagai T et al. Noninvasive in vivo clot dissolution without a thrombolytic drug: recanalization of thrombosed iliofemoral arteries by transcutaneous ultrasound combined with intravenous infusion of microbubbles. *Circulation*. 1998; 97(2): 130-134.
116. Daffertshofer M, Hennerici M. Sonothrombolysis: experimental evidence. *Front Neurol Neurosci*. 2006; 21: 140-149.
117. Unger E. Treatment of ischemic stroke with nanobubbles and ultrasound. *J Acoust Soc Am*. 2006; 119(5): 3437.
118. Chnari E, Nikitczuk JS, Uhrich KE, Moghe PV. Nanoscale anionic macromolecules can inhibit cellular uptake of differentially oxidized LDL Biomacromolecules. 2006; 7: 597-603.
119. Cavalcanti A, Shirinzadeh B, Kretly LC Medical nanorobotics for diabetes control. *Nanomedicine*. 2008; 4(2): 127-138.
120. Gough DA, Bremer T. Immobilized glucose oxidase in implantable glucose sensor technology. *Diabetes Technol Ther*. 2000; 2(3): 377-380.
121. Hartman KB, Wilson Li, Rosenblum MG Detecting and treating cancer with nanotechnology. *Mol Diagn Ther*. 2008; 12(1): 1-14.
122. Gobin AM, Lee MH, Halas NJ et al. Near— infrared resonant nanoshells for combined optical imaging and photothermal cancer therapy. *Nano Lett*. 2007; 7(7): 1929-1934.
123. Toma A, Otsuji E, Kuriu Y et al. Monoclonal antibody A7—superparamagnetic iron oxide as contrast agent of MR imaging of rectal carcinoma. *Br J Cancer*. 2005; 93(1): 131—136.
124. Funovics MA, Kapeller B, Hoeller C et al. MR imaging of the her2/neu and 9.2.27 tumor antigens using immunospecific contrast agents. *Magn Reson Imaging*. 2004; 22(6): 843-850.
125. Sun C, Sze R, Zhang M. Folic acid—PEG conjugated superparamagnetic nanoparticles for targeted cellular uptake and detection by MRL *J Biomed Mater Res A*. 2006; 78(3): 550-557.

126. *Johannsen M, Gneveckow U, Taymoorian K et al.* Morbidity and quality of life during radiotherapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: results of a prospective phase I trial *Int J Hyperthermia*. 2007; 23(3): 315-323.
127. *Ashcroft JM, Tsybouski DA, Hartman KB et al.* Fullerene (C60) immunoconjugates: interaction of water-soluble C60 derivatives with the murine anti-gp240 melanoma antibody. *Chem Commun*. 2006; 28: 3004-3006.
128. *Rancan F, Helmreich M, Moelich A et al.* Synthesis and in vitro testing of a pyropheophorbide-a-fullerene hexakis adduct immunoconjugate for photodynamic therapy. *Bioconj Chem*. 2007; 18(4): 1078-1086.
129. *Lammers T, Hennink WE, Storm G.* Tumour-targeted nanomedicines: principles and practice. *Br J Cancer*. 2008; 99(3): 392-397.
130. *Powanda D, Chang TMS.* Cross-linked PolyHbsuperoxide dismutase-catalase supplies oxygen without causing blood brain barrier disruption or brain edema in a rat model of transient global brain ischemia-reperfusion. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2002; 30: 25-42.
131. *Chang TM, Powanda D, Yu WP.* Analysis of polyethylene-glycol-poly lactide nano-dimension artificial red blood cells in maintaining systemic hemoglobin levels and prevention of methemoglobin formation. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2003; 31(3): 231-247.
132. *Pison U, Welte T, Giersig M, Groneberg DA.* Nanomedicine for respiratory diseases. *Eur J Pharmacol*. 2006; 533(1-3): 341-350.
133. *John AE, Lukacs NW, Berlin AA et al.* Discovery of a potent nanoparticle P-selectin antagonist with anti-inflammatory effects in allergic airway disease. *FASEB J* 2003; 17(15): 2296-2298.
134. *Kumar M, Kong X, Behera AK et al.* Chitosan IFN-gamma-pDNA nanoparticle (CIN) therapy for allergic asthma. *Genet Vaccines Ther*. 2003; 1(1): 3.
135. *Truong-Le VL, Walsh SM, Schweibert E et al.* Gene transfer by DNA-gelatin nanospheres. *Arch Biochem Biophys*. 1999; 361(1): 47-56.
136. *Pandey R, Sharma A, Zahoor A et al.* Poly (DL-lactide-co-glycolide) nanoparticle-based inhalable sustained drug delivery system for experimental tuberculosis. 2003; *J Antimicrob Chemother*. 2003; 52: 981-986.
137. *Kumar M, Behera AK, Lockey RF et al.* Intranasal gene transfer by chitosan-DNA nanospheres protects BALB/c mice against acute respiratory syncytial virus infection. *Hum Gene Ther*. 2002; 13: 1415-1425.
138. *Hu H, Ni Y, Montana V et al.* Chemically functionalized carbon nanotubes as substrates for neuronal growth. *Nano Lett*. 2004; 4: 507-511.
139. *Hu H, Ni Y, Mandal SK et al.* Polyethyleneimine functionalized single-walled carbon nanotubes as a substrate for neuronal growth. *J Phys Chem B Condens Matter Mater Surf Interfaces Biophys*. 2005; 109: 4285-4289.
140. *Mattson MP, Haddon RQ, Rao AM.* Molecular functionalization of carbon nanotubes and use as substrates for neuronal growth. *J Mol Neurosci*. 2000; 14: 175-182.
141. *Lovat V, Pantarotto D, Lagostena L et al.* Carbon nanotube substrates boost neuronal electrical signaling. *Nano Lett*. 2005; 5: 1107-1110.
142. *Zanello LP, Zhao B, Hu H, Haddon RC.* Bone cell proliferation on carbon nanotubes. *Nano Lett*. 2006; 6: 562-567.
143. *Boudriot U, Dersch R, Goetz B et al.* Electrospun polylactide nanofibres as scaffolds for tissue engineering (in German). *Biomed Tech (Berl)* 2004; 49: 242-247.
144. *Sato M, Aslani A, Sambito MA et al.* Nanocrystalline hydroxy apatite/titania coatings on titanium improves osteoblast adhesion. *J Biomed Mater Res A*. 2008; 84(1): 265-272.
145. *Huang J, Jayasinghe SN, Best SM et al.* Novel deposition of nano-sized silicon substituted hydroxy apatite by electrostatic spraying. *J Biomed Mater Res*. 2005; 16: 1137-1142.
146. *Price RL, Waid MQ, Haberstroh KM, Webster TJ.* Selective bone cell adhesion on formulations containing carbon nanofibers. *Biomaterials*. 2003; 24: 1877-1887.
147. *Vandervoort J, Ludwig A.* Ocular drug delivery: nanomedicine applications. *Nanomedicine*. 2007; 2: 11-21.
148. *Li H, Tran W, Hu Y et al.* A PEDF N-terminal peptide protects the retina from ischemic injury when delivered in PLGA nanospheres. *Exp Eye Res*. 2006; 83(4): 824-833.
149. *De la Fuente M, Seijo B, Alonso MJ.* Novel hyaluronic acid-chitosan nanoparticles for ocular gene therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49(5): 2016-2024.
150. *Lee SB, Koepsel R, Stolz DB et al.* Self-assembly of biocidal nanotubes from a single-chain diacetylene amine salt. *J Am Chem Soc*. 2004; 126(41): 13400-13405.
151. *Kim JS, Kuk E, Yu KN et al.* Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine*. 2007; 3(1): 95-101.
152. *Chen X, Schluesener HJ.* Nanosilver: a nanoparticle in medical application. *Toxicol Lett*. 2008; 176(1): 1-12.
153. *Freitas Jr RA.* Nanodentistry. *J Am Dent Assoc*. 2000; 131: 1559-1565.
154. *Donaldson K, Stone V, Tran CL et al.* Nanotoxicology. *Occup Environ Med*. 2004; 61: 727-728.
155. *Stern ST, McNeil SE.* Nanotechnology safety concerns revisited. *Toxicol Sci*. 2008; 101(1): 4-21.
156. *Sioutas C, Delfino RJ, Singh M.* Exposure assessment for atmospheric ultrafine particles (UFPs) and implications in epidemiologic research. *Environ Health Perspect*. 2005; 113: 947-955.
157. *Oberdorster G.* Toxicology of ultrafine particles: In vivo studies. *Philos Trans R Soc Lond*. 2000; A 358: 2719-2740.
158. *Radomski A, Jurasz P, Alonso-Escolano D et al.* Nanoparticle-induced platelet aggregation and vascular thrombosis. *Br J Pharmacol*. 2005; 146: 882-893.
159. *Kreyling WG, Semmler M, Erbe F et al.* Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health Part A*. 2002; 65: 1513-1530.
160. *Brown JS, Zeman KL, Bennett WD.* Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1240-1247.
161. *Elder A, Gelein R, Silva V et al.* Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect*. 2006; 114: 1172-1178.
162. *de Lorenzo AJ.* The olfactory neuron and the blood-brain barrier. In *Taste and Smell in Vertebrates* (G. Wolstenholme and J. Knight, Eds.), pp. 151-176. London: J&A Churchill. 1970.
163. *Hussain SM, Javorina AK, Schrand AM et al.* The

interaction of manganese nanoparticles with PC—12 cells induces dopamine depletion. *Toxicol Sci.* 2006; 92: 456-463.

164. *Gamer AO, Leibold E, van Ravenzwaay B.* The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol In Vitro.* 2006; 20: 301-307.

165. *Mavon A, Miquel C, Lejeune O et al.* In vitro percutaneous absorption and in vivo stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2007; 20: 10—20.

166. *Nohynek GJ, Lademann J, Ribaud C, Roberts M.S.* Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. *Crit Rev Toxicol.* 2007; 37: 251-277.

167. *Ryman—Rasmus sen JP, Riviere JE, Monteiro—Riviere NA.* Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physicochemical properties. *Toxicol Sci.* 2006; 91: 159-165.

168. *Baroli B, Ennas MG, Loffredo F et al.* Penetration of metallic nanoparticles in human fullthickness skin. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 1701-1712.

169. *Hussain N, Jaitley V, Florence AT.* Recent advances in the understanding of uptake of microparticulates across the gastrointestinal lymphatics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 50: 107-142.

170. *Dick CA, Brown DM, Donaldson K, Stone V.* The role of free radicals in the toxic and inflammatory effects of four different ultrafine particle types. *Inhal Toxicol.* 2003; 15: 39-52.

171. *Xia T, Kovochich M, Brant J et al.* Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm. *Nano Lett.* 2006; 6: 1794—1807.

172. *Oberdorster G, Ferin J, Lehnert BE.* Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury. *Environ Health Perspect.* 1994; 102 (Suppl. 5): 173-179.

173. *Donaldson K, Brown D9 Clouter A et al.* The pulmonary toxicology of ultrafine particles. *J Aerosol Med.* 2002; 15: 213—220.

174. *Sayes CM, Wahi R, Kurian PA et al.* Correlating nanoscale titania structure with toxicity: A cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. *Toxicol Sci.* 2006; 92: 174-185.

175. *Warheit DB, Webb TR, CoMn VL et al.* Pulmonary bioassay studies with nanoscale and fine quartz particles in

rats: toxicity is not dependent upon particle size but on surface characteristics. *Toxicol Sci* 2006; 95: 270-280.

176. *Warheit DB, Laurence BR, Reed KL et al.* Comparative pulmonary toxicity assessment of single—wall carbon nanotubes in rats. *Toxicol Sci.* 2004; 77: 117-125.

177. *Carrero—Sanchez JC, Elias AL, Mancilla R. et al.* Biocompatibility and toxicological studies of carbon nanotubes doped with nitrogen. *Nano Lett.* 2006; 6: 1609-1616.

178. *Shvedova AA, Kisin ER, Mercer R et al.* Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single—walled carbon nanotubes in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005; 289: L698-L70Q.

179. *Sato Y, Yokoyama A9 Shibata K et al.* Influence of length on cytotoxicity of multi—walled carbon nanotubes against human acute monocytic leukemia cell line THP-I in vitro and subcutaneous tissue of rats in vivo. *MolBiosyst.* 2005; 1: 176-182.

180. *Neerman MF9 Zhang W9 Parrish AR9 Simanek EE.* In vitro and in vivo evaluation of a melamine dendrimer as a vehicle for drug delivery. *Int J Pharm.* 2004; 281: 129-132.

181. *Thibodeau MS, Giardina C, Knecht DA et al.* Silica—induced apoptosis in mouse alveolar macrophages is initiated by lysosomal enzyme activity. *Toxicol Sci.* 2004; 80: 34-48.

182. *Chen Y9 YangL, Feng C, Wen LP.* Nano neodymium oxide induces massive vacuolization and autophagic cell death in non—small cell lung cancer NCI-H460 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 337: 52-60.

183. *Seleverstov O9 Zabirnyk O, Zschdmack M et al.* Quantum dots for human mesenchymal stem cells labeling. A size-dependent autophagy activation. *Nano Lett.* 2006; 6: 2826-2832.

184. *Yamawaki H, Iwai N.* Cytotoxicity of water—soluble fullerene in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C1495-C1502.

185. *Nelson MA, Domann FE, Bowden GT et al.* Effects of acute and subchronic exposure of topically applied fullerene extracts on the mouse skin. *Toxicol Ind Health.* 1993; 9: 623—630.

186. *Mori T, Takada H, Ito S et al.* Preclinical studies on safety of fullerene upon acute oral administration and evaluation for no mutagenesis. *Toxicology.* 2006; 225: 48-54.

187. *Sera N, Tokiwa H, Miyata N.* Mutagenicity of the fullerene C60—generated singlet oxygen dependent formation of lipid peroxides. *Carcinogenesis.* 1996; 17: 2163-2169.

ПРАВИЛА для авторов журналов НАН РК

В журналах публикуются научные статьи и заметки, экспресс-сообщения о результатах исследований в различных областях естественно-технических и общественных наук.

Журналы публикуют сообщения академиков НАН РК, а также статьи других ученых, представленные действительными членами НАН РК (академиками НАН РК), несущими ответственность за достоверность и значимость научных результатов и актуальность научного содержания рекомендуемых работ.

Представленные для опубликования материалы должны удовлетворять следующим требованиям:

1. Содержать результаты оригинальных научных исследований по актуальным проблемам в области физики, математики, механики, информатики, биологии, медицины, геологии, химии, экологии, общественных и гуманитарных наук, ранее не опубликованные и не предназначенные к публикации в других изданиях. Статья сопровождается разрешением на опубликование от учреждения, в котором выполнено исследование и представлением от академика НАН РК.

2. Статья представляется в одном экземпляре. Размер статьи не должен превышать 5-7 машинописных страниц (статьи обзорного характера – до 10 стр.), включая аннотацию в начале статьи перед основным текстом (аннотация до 1/3 стр. через 1 компьютерный интервал, 12 пт), таблицы, рисунки, список литературы (12 пт через 1 компьютерный интервал), напечатанных в редакторе Word 2003, шрифтом Times New Roman 14 пт, с пробелом между строк 1,5 компьютерных интервала, поля – верхнее и нижнее – 2 см, левое 3 см, правое 1,5 см. Количество рисунков – не более пяти. В начале статьи сверху слева следует указать индекс УДК. Далее посередине страницы прописными буквами (курсивом) – инициалы и фамилии авторов, ниже также посередине заглавными буквами (полужирным шрифтом) – название статьи; затем посередине строчными буквами в круглых скобках – название организации(ий), в которой выполнена работа, и город. Последняя страница подписывается всеми авторами. Прилагается электронный вариант на новом CD-диске.

3. Статьи публикуются на русском, казахском, английском языках. К статье необходимо приложить на отдельной странице Ф.И.О. авторов, название статьи, аннотацию на двух языках (на казахском и английском или на русском и английском), а также сведения об авторах (ученая степень, ученое звание, адрес, место работы, телефон, факс, e-mail) на отдельной странице.

4. Ссылки на литературные источники даются цифрами в прямых скобках по мере упоминания. Список литературы оформляется следующим образом:

1. *Адамов А.А.* Процессы протаивания грунта // Доклады НАН РК. 2007. №1. С. 16-19.

2. *Чудновский А.Ф.* Теплообмен в дисперсных средах. М.: Гостехиздат, 1994. 444 с.

5. В случае переработки статьи по просьбе редакционной коллегии журнала датой поступления считается дата получения редакцией окончательного варианта. Если статья отклонена, редакция сохраняет за собой право не вести дискуссию по мотивам отклонения.

