



## МЕДИЦИНА И ЗДОРОВЬЕ

ТРАВМАТОЛОГИЯ

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

ОНКОЛОГИЯ

МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ТЕРАПИЯ

НЕВРОЛОГИЯ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

ИННОВАЦИОННАЯ

ИНФРАСТРУКТУРА

МИКРОБИОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ

наука — 

И ТЕХНОЛОГИИ

Сибири

## НАУКА И ТЕХНОЛОГИИ СИБИРИ

Выпуск 4 — Медицина и здоровье.

Март 2022 г.

### Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирское отделение Российской академии наук». 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, дом 17.

### Главный редактор:

академик Валентин Николаевич Пармон.

### Редакционный совет:

академики Михаил Воевода, Николай Колчанов, Василий Фомин, Дмитрий Маркович, генеральный директор АО «Академпарк» Дмитрий Верховод, заместитель полномочного представителя Президента России в СФО Вадим Головкин, председатель Совета ректоров СФО профессор Николай Пустовой, заместитель председателя СО РАН д.ф.-м.н. Сергей Сверчков (ответственный за выпуск).

### Редакционная группа:

Заместитель главного редактора Сергей Сверчков, Лариса Деева, Владимир Ларин, Андрей Соколовский, Татьяна Урбах, Любовь Батраева.

### Фото

авторов представленных материалов и из открытых источников.

### Дизайн:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет архитектуры, дизайна и искусств имени А.Д.Крычкова» ректор Багрова Наталья, арт-директор Чешева Татьяна, дизайнеры: Теряева Анна, Перегудова Вероника, Юнг Виктория, Кирпичникова Снежана.

**Свидетельство о регистрации** СМИ ПИ № ФС 77 – 82311 от 03.12. 2021 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникациях (Роскомнадзор).

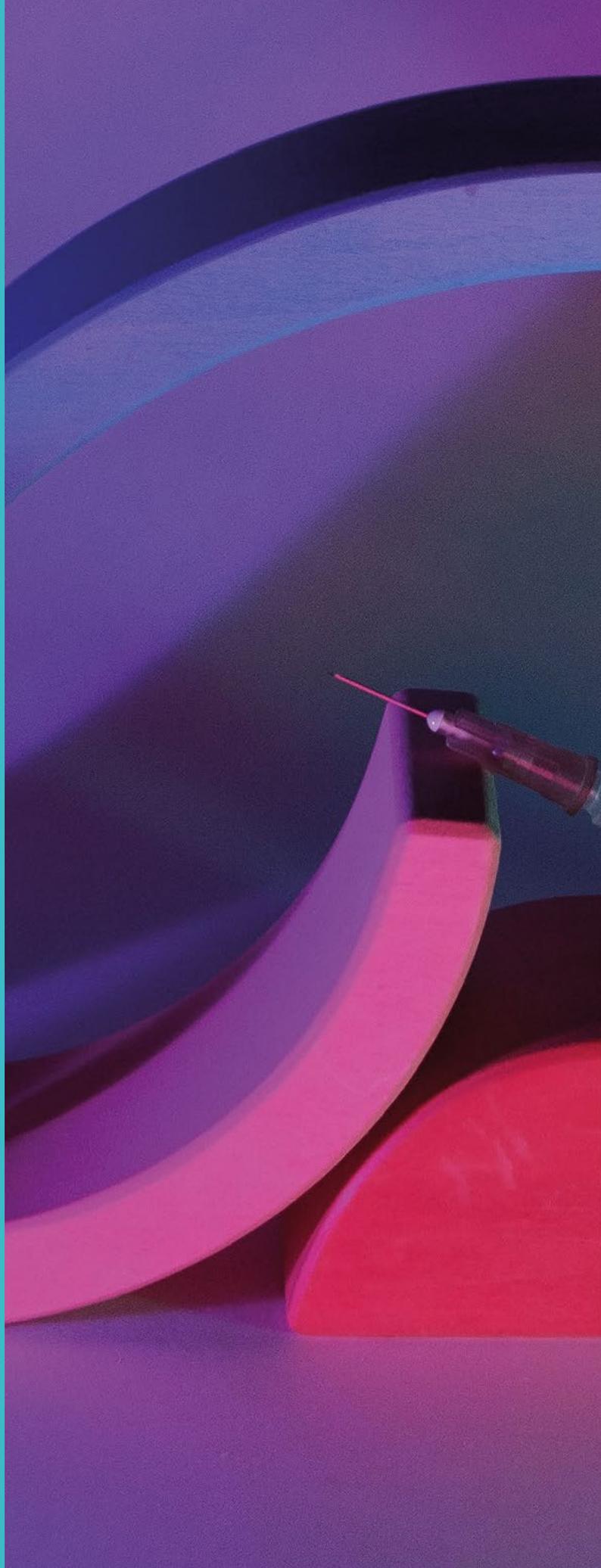
Адрес редакции: 630090, Россия, Новосибирск, проспект Лаврентьева 17, каб. № 224, тел.: 8 (383) 217-45-78, e-mail: l.batraeva@sb-ras.ru

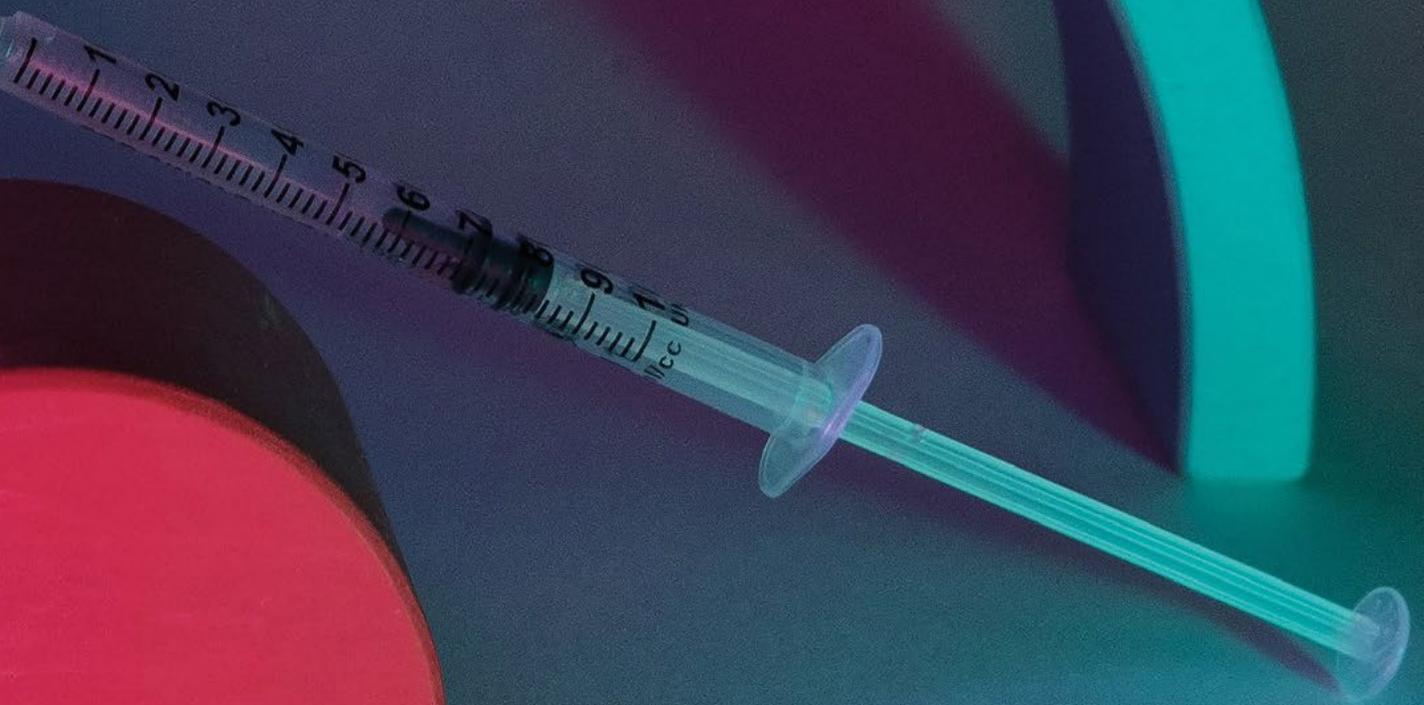
Отпечатано в ООО «Новосибирский издательский дом» 630048, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 104 Тел.: (383) 299-29-80, e-mail: knigosibirsk@yandex.ru <http://книгосибирск.рф/>

Подписано в печать 31.03.2022

Бумага мелованная. Печать офсетная.

Тираж 800 экз. Распространяется бесплатно.







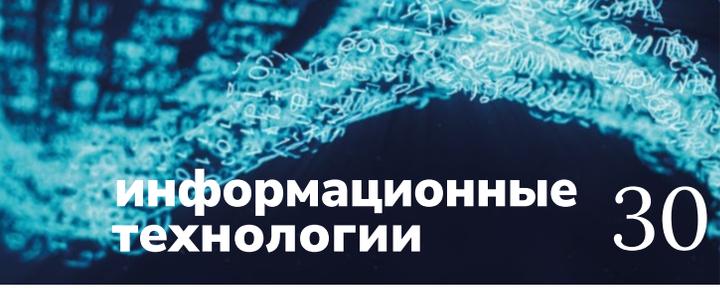
**экспертные  
статьи**

**6**



**травматология**

**20**



**информационные  
технологии**

**30**



**онкология**

**46**



**медицинские  
препараты**

**58**



**терапия**

**70**

## В номере

**стр. 4** Приветствие главного редактора

**стр. 6** От Казначеева до наших дней

**стр. 12** Covid-2019 — новый вектор  
медицинских исследований

**стр. 22** Персонализированный подход  
к реконструкции костных дефектов

**стр. 26** Способ хирургического лечения  
молоткообразной деформации второго пальца  
стопы

**стр. 32** Программный алгоритм оценки  
медицинских систем навигации

**стр. 36** Цервикальный электрод для устройств  
измерения электрических сигналов

**стр. 39** Технология мобильного социального  
здравоохранения «МОСТ»

**стр. 42** Информационные технологии  
повышения мотивации к лечению ожирения

**стр. 48** Разработка таргетных радионуклидных  
препаратов на основе различных  
альтернативных каркасных белков  
для диагностики HER2-позитивного рака  
молочной железы

**стр. 52** Препараты и методы ранней  
диагностики и мониторинга противоопухолевой  
терапии рака легкого и глиобластомы

**стр. 54** Синтетические аналоги природных  
соединений как усилители противоопухолевых  
химиопрепаратов

**стр. 60** Инновационные методы повышения  
эффективности и безопасности лекарственных  
препаратов

**стр. 64** Бикомпонентные наночастицы  
с высокой антибактериальной активностью

**стр. 66** Комбинированные клеточные  
культуры для тестирования эффективности  
лекарственных средств на этапе доклинических  
испытаний

**стр. 68** Препараты НИОХ СО РАН

**стр. 72** Высокодозная терапия оксидом азота  
для лечения пневмоний

**стр. 77** Метод определения вероятностного  
времени развития инфаркта миокарда  
у больных сахарным диабетом 2-го типа



неврология

80

**стр. 82** Клинико-демографическое исследование деменций в Республике Саха

**стр. 84** Клинико-демографическое исследование наследственных атаксий в Республике Саха

**стр. 86** «Мемантин» — препарат против нейродегенеративных заболеваний

**стр. 88** Адресная доставка противозпилептических препаратов в головной мозг

**стр. 90** Роботизированный тренажер для реабилитации

**стр. 92** Компьютерная игра для реабилитации после инсульта

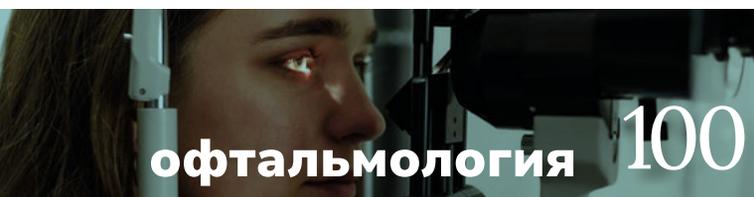
**стр. 94** Потенциал изучения социального мозга



эндокринология

96

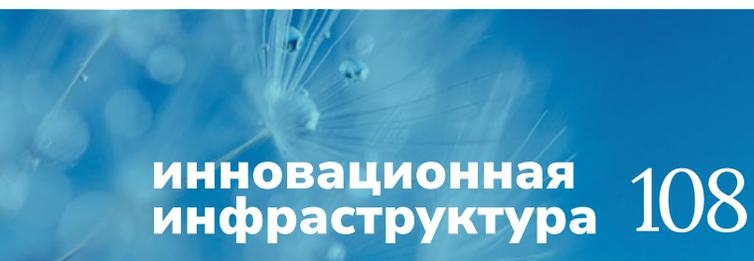
**стр. 98** Экспресс-метод диагностики остеопороза



офтальмология

100

**стр. 102** Программа для дистантного скринингового обследования зрения



инновационная инфраструктура

108

**стр. 110** Технология оздоровления воздушной среды помещений — экологический фитодизайн



микробиология

112

**стр. 114** Технология получения вторичных метаболитов с противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А субтипов H3N2 и H5N1 в культурах «бородатых» корней лекарственных растений

**стр. 116** Противовирусные и антибактериальные препараты широкого спектра действия



педиатрия

118

**стр. 120** Лечение спазматического кашля при коклюшной инфекции у детей

## Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках четвертый номер нового журнала Сибирского отделения РАН «Наука и технологии Сибири», адресованного в первую очередь представителям высокотехнологического бизнеса и власти. Наша общая цель — как реализация долгосрочных проектов на основе существующих научно-технологических заделов и решений, так и внедрение конкретных инновационных разработок.

Тема номера более чем приоритетна. Это медицина и охрана здоровья в самом широком понимании. Врачевание возникло, как показывают археологические находки, практически одновременно с появлением на Земле человека разумного. Оно сначала воспринималось как магия, Гиппократ называл медицину самым благородным из искусств, но с течением времени формировался ее научный базис и облик. Медицина, наряду с философией и богословием, входила в один из тривиумов (обязательных к изучению основ) университетов средневековой Европы. «Полезнейшей роду человеческому наукой» называл ее Михаил Васильевич Ломоносов.

Два прошлых столетия были ознаменованы невиданным прогрессом как всех наук, питавших медицину новыми знаниями и компетенциями, так и собственно науки о лечении. Были побеждены чума, холера и другие пандемически опасные инфекции, человечество справилось с полиомиелитом, множеством детских и социально опасных болезней. Появились антибиотики и антисептики; новые препараты, методики и инструментарии множились целыми классами. Медики научились пересаживать органы и оперировать без скальпеля, выводить из состояния клинической смерти и восстанавливать после сложнейших травм. Общим показателем этого прорыва стал рост средней продолжительности жизни, в том числе и в России: до 1930 года она составляла всего 43 года, в 1960–70-х годах — уже 68 лет, а на сегодня превышает 70.

Однако реальность не позволяет почивать на лаврах выдающихся достижений медицины. Тот же рост долголетия актуализирует борьбу с возрастными заболеваниями, распространение информационных технологий ставит вопрос об укреплении ментального здоровья. Наконец, мы стали свидетелями появления и распростране-



ния по планете новых опасных инфекций: ВИЧ/СПИД, Эболы, атипичной пневмонии — первой, но далеко не последней, вызываемой коронавирусом типа SARS-CoV. Длющаяся уже третий год пандемия SARS-CoV-19, необычайно изменчивого и мобильного, показала, с одной стороны, неполную готовность науки и практической медицины к оперативному противодействию новым угрозам. Новый коронавирус унес уже свыше пяти миллионов человек по всей Земле, пандемия сказалась и на продолжительности жизни. По прогнозам Росстата, в 2021 году она ожидалась в 73 года, но из-за прямых и косвенных эпидемических потерь упала к концу 2020 года до 71,1 (в сравнении с 73,3 годами в 2019-м).

С другой стороны, мировая и российская наука рука об руку с практической медициной сумели адекватно и своевременно отреагировать на глобальную вспышку новой инфекции и, насколько можно, ослабить течение пандемии и ее последствия. Не последнюю роль в этой напряженной работе играют сибирские ученые. Они создают вакцины, диагностикумы, средства защиты и первые антиковидные препараты, моделируют сценарии распространения коронавируса в конкретных регионах, находясь в постоянном контакте с представителями власти и системой здравоохранения. Для повышения оперативности и эффективности этих взаимодействий в Сибирском отделении РАН

работает специальная Межведомственная рабочая группа по противодействию опасным инфекциям во главе с заместителем председателя СО РАН и автором-экспертом этого номера академиком Михаилом Ивановичем Воеводой. Его статья дает глубокий экскурс в историю академической медицинской науки в Сибири, фокусируя внимание на пути и достижениях одного из крупнейших исследовательских центров.

Тем не менее вы не найдете здесь описания ни одной специализированной антиковидной методики, прибора или препарата. Эта принципиальная позиция нашего редакционного совета имеет два основания. Во-первых, большинство новых средств профилактики и лечения находится в стадии доработок и испытаний, и заявлять об их эффективности было бы преждевременно. Наш журнал — не массовое СМИ с заголовками типа «Березовый сок предохраняет от короны», а издание, предназначенное для практиков, то есть ответственное за степень готовности к применению той или иной разработки. Во-вторых, именно на этапе испытаний и апробаций заостряется вопрос коммерческой тайны, что требует от публикаторов особой щепетильности: гиппократовский принцип «не навреди» действует в отношении не только пациентов, но и целителей. При этом мы сочли допустимым публикацию обзорной экспертной статьи члена-корреспондента РАН Юлии Игоревны Рагино «COVID-2019 — новый вектор медицинских исследований». Материал дает представление о широте фронта работ, ведущихся по различным направлениям в десятках научно-исследовательских учреждений и университетов Сибирского макрорегиона. К этому обстоятельному обзору стоит, пожалуй, добавить также некоторые обнадеживающие результаты, полученные в последнее время учеными Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН и Института клеточной и молекулярной биологии СО РАН.

Однако ковидная пандемия не может заслонить опасности, которые несут другие патологии. В мире и России самой распространенной причиной смерти по-прежнему являются сердеч-

но-сосудистые заболевания. Но если, по данным ВОЗ на 2019 год, в целом по планете они давали 16 % смертей, то в нашей стране — свыше половины. Раковые заболевания в мире являются убийцей номер шесть, в России же стоят на втором месте. Но статистика — это одно, а судьба отдельного пациента — другое. Поэтому на страницах настоящего выпуска журнала «Наука и технологии Сибири» представлены медицинские разработки как очень широкого, так и специализированного применения. Особо отметим разнообразие их источников: это и НИИ, ранее относившиеся к Академии медицинских наук, и организации естественнонаучного профиля, и университеты. Важно и то, что ряд предлагаемых решений носит профилактический характер. Еще в древнем Риме считалось: «Если болезнь не захвачена в начале, то запоздалые средства бесполезны».

Мы надеемся, что публикации этого номера журнала «Наука и технологии Сибири» будут не только интересны, но и полезны представителям федеральных, отраслевых и территориальных органов здравоохранения, а также научных и практических медицинских учреждений, в том числе санаториев, профилакториев, хосписов... Список можно продолжить. Сибирское отделение РАН в этом контексте видит свою функцию в поддержке новых продуктивных коллабораций и, при необходимости, в организации углубленной профессиональной экспертизы проектов, которые вызвали как первоначальный интерес у потенциальных партнеров, так и некоторые вопросы с их стороны. Экспертная работа является одной из ключевых миссий Российской академии наук и распространяется на ее отраслевые и региональные отделения.

От всей души желаю всем читателям профессиональных успехов, новых продуктивных проектов, реализации всех планов, развития и роста. И конечно же, здоровья, еще раз здоровья, жизненной энергии и позитивного настроения. Ибо еще в XVI веке великий хирург Амбруаз Паре утверждал: «Веселые люди быстрее выздоравливают и дольше живут».

**С уважением,  
академик Валентин Пармон**

главный редактор издания «Наука и технологии Сибири»,  
Председатель Сибирского отделения РАН, вице-президент РАН

*С искренним уважением,*  


# ОТ КАЗНАЧЕЕВА ДО НАШИХ ДНЕЙ



**М. И. Воевода**

Директор ФИЦ ФТМ,  
академик РАН

**История современной медицинской науки в Сибири неразрывно связана с Институтом клинической и экспериментальной медицины (ИКЭМ) — первым в структуре созданного в 1970 году в Новосибирске Сибирского филиала АМН СССР (СФ АМН СССР). Сегодня он включен в повестку глобальной борьбы с новыми угрозами человеческой популяции.**

В 1960-е годы развитие новых технологий и формирование крупных территориально-промышленных комплексов в Сибири и на Дальнем Востоке актуализировало множество медико-биологических проблем по изучению взаимодействия организма человека с большим комплексом производственных и экологических факторов. Снижение заболеваемости, эффективная профилактика, сохранение и развитие здоровья человека требовали создания подлинной «индустрии здоровья» на основе глубокого изучения молекулярно-биологических, физико-химических, иммунологических и других закономерностей жизнедеятельности человека. Решением Президиума Совета Министров СССР (Протокол № 17 от 6 мая 1970 г.) и приказом министра здравоохранения № 545 от 10 августа 1970 г. в Новосибирске был организован СФ АМН СССР и ИКЭМ.

Первым председателем филиала и директором института стал инициатор этого начинания — в то время ректор Новосибирского государственного медицинского института академик АМН СССР Влаиль Петрович Казначеев.

Новому академическому институту были определены два основных направления научной деятельности:

- изучение физиологических, биологических и иммунологических изменений в организме человека в процессе адаптации к неблагоприятным природным факторам Сибири и Крайнего Севера;
- разработка систем профилактики и лечения острых и хронических заболеваний различных систем организма, возникающих в процессе адаптации.



Биохимическая лаборатория научно-клинического диагностического центра ФИЦ ФТМ

В 1972 году ИКЭМ был утвержден головным учреждением по проблеме союзного значения «Физиология и патология механизмов адаптации человека в различных климато-географических и производственных регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера».

Коллективом ученых ИКЭМ была разработана целевая комплексная межрегиональная программа «Адаптация человека», в развитие этого направления — программа «Северный дом» как новый раздел в глобальной экологии человека, направленный на решение основных медико-биологических задач по сохранению и развитию здоровья коренных и пришлых популяций в условиях современного освоения Крайнего Севера. В эти годы учеными ИКЭМ был открыт новый биологический феномен, получивший название «синдром полярного напряжения», в основе которого лежит целый спектр субклеточных, клеточных и организменных изменений, наблюдающихся при комплексном воздействии на человека экологических факторов высоких широт. Этот синдром проявляется в виде комплекса общепатологических системных синдромов и характеризуется тенденцией к вялому хроническому течению заболеваний, недостаточностью репарационных процессов и склонностью к склерогенным реакциям. В дальнейшем более подробно были описаны феномены «северной клетки», «ге-

лиогеофизического импринтирования», «внутриклеточного окислительного стресса», «гипоксического синдрома плода», синдром регенераторно-пластической недостаточности, механизмы формирования дезадаптивных состояний в различных функциональных системах организма, феномен переключения энергетического обмена с углеводного типа на липидный, синдром психоэмоционального напряжения, «полярный метаболический тип».

Было показано, что в развитии психосоматической патологии на Севере важную роль играет «синдром психоэмоционального напряжения». Ведущим его признаком является развитие тревожности. Клинически она проявляется повышением внутренней напряженности, раздражительности и при нарастании тревожной симптоматики может переходить в невроз или депрессию с выходом в психосоматическую патологию, что определяется индивидуальными особенностями высшей нервной деятельности. Это могут быть заболевания нервной системы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сердечно-сосудистая патология, «диабет напряжения». Увеличивается при этом также число инфекционных и простудных заболеваний.

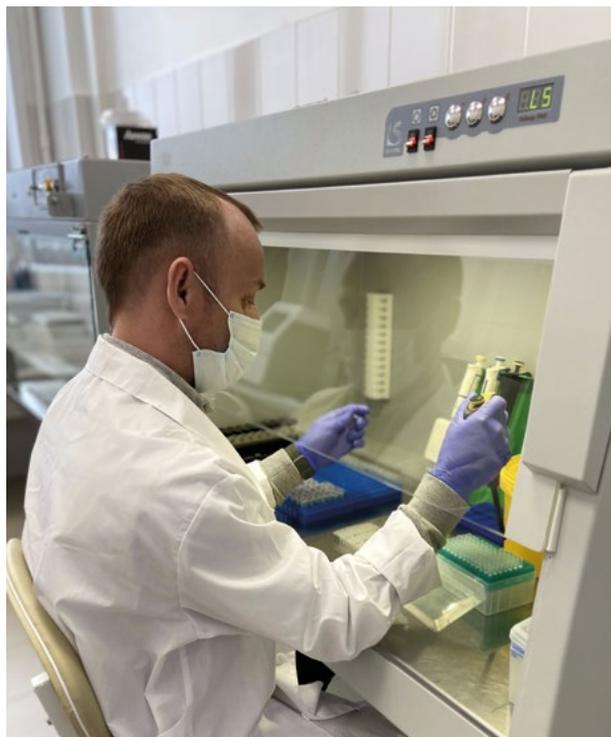
На основе фундаментальных исследований были разработаны подходы к комплексной

оценке активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков на различных уровнях, начиная с геномного и вплоть до уровня целого организма. Неинвазивная фармакокинетическая оценка метаболизма тестовых лекарств дала возможность прогнозировать как индивидуальный, так и популяционный риски развития экологозависимой и полифакторной патологии, оптимизировать индивидуальную лекарственную терапию.

**В рамках выполнения межправительственной советско-индийской программы были расширены фундаментальные представления о механизмах адаптации и реадaptации жителей тропиков в северных регионах.**

Ученые НИИ СО РАМН в разные годы участвовали в выполнении разделов в следующих государственных научно-технических программах (ГНТП): «Здоровье населения России», «Комплексные исследования океанов и морей Арктики и Антарктики» (направление 5 «Арктика»), «Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении», а также макрорегиональной программе «Сибирь», областной программе «Жизненный цикл, качество жизни и здоровье населения Новосибирской области».

Сотрудники ИКЭМ были задействованы в реализации межведомственной программы «Солнце — климат — человек»: на основе глобальных синхронных экспериментов по солнечно-биосферным связям одиннадцатилетнего солнечного цикла была сформулирована концепция электромагнитного гомеостаза биологической системы. С целью выявления особенностей реагирования организма, определяемых гелиогеофизической средой, по программе «ГЛОБЭКС-85» впервые в стране были проведены синхронные (по астрономическому времени) наблюдения за уровнем магнитотропных реакций у больных



Бокс амплификации лаборатории генетических исследований НИИ вирусологии ФИЦ ФТМ



Бокс выделения нуклеиновых кислот лаборатории генетических исследований НИИ вирусологии ФИЦ ФТМ

с артериальной гипертонией в различных климатогеографических условиях. Крупным мероприятием явилась реализация комплексной научно-практической программы сохранения и развития здоровья населения — «Пятилетка здоровья», начатая в 1976 году в Норильске.

ИКЭМ организационно был создан как междисциплинарный институт, генерирующий готовые коллективы, в перспективе способные стать основой для специализированных крупных научно-исследовательских учреждений. Из ИКЭМа вышли 6 новых крупных институтов, среди которых НИИ общей патологии и экологии человека (впоследствии НИИ экспериментальной и клинической медицины), НИИ биохимии, НИИ региональной патологии и патологической морфологии, НИИ молекулярной и экологической патологии и НИИ медицинской и биологической кибернетики, которые впоследствии объединились в НИИ молекулярной биологии и биофизики.

В 2018 году указанные четыре НИИ реинтегрировались на новом этапе развития фундаментальной науки в Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины — ФИЦ ФТМ. Это было обусловлено тем, что появились новые возможности междисциплинарного подхода к решению научных проблем, а интеллектуальный потенциал объединившихся научных учреждений создал возможности генерации новых идей и их развития без риска утраты не только собственных уже сформировавшихся научных направлений, но и иных, предполагаемых к совместному решению. О некоторых из них расскажем ниже.

**Одним из основных новых направлений в медицинской науке является проблема хронического напряжения человека на индивидуальном и популяционном уровнях в условиях быстрого изменения глобальных климато-экологических условий проживания.**

Сегодня медицинская наука начинает сталкиваться с гигантским масштабом воздействия на всю популяцию человека трех хронических факторов: неблагоприятной экологической нагрузки, напряжения и стресса. Солнечные циклы, электромагнитные бури, глобальные изменения климата и целый ряд новых явлений, которые были вскрыты геофизическими исследованиями, экспедициями и работами сотрудников Российской академии наук, показали, что выживание и эволюция населения на гигантских территориях Сибири и Севера в значительной степени и в большей мере, чем в других регионах планеты, зависят от глобальных экологических изменений в биосфере.

Получены факты, свидетельствующие о том, что в последние годы сформировались синдромы с широким спектром негативных проявлений, деформировалась возрастная структура заболеваемости, проявились такие процессы, как снижение стимула воспроизводства или выживание индивидуума за счет использования репродуктивного потенциала и резервов интеллектуально-физического дожития. В результате экологических, геохимических и геофизических изменений в биосфере формируются синдромы общего процесса экологического утомления популяции, характеризующегося развитием уже на внутриутробном этапе изменений регуляторно-метаболических процессов в ответ на воздействие экстремальных экологических или антропогенных факторов. Это является одной из причин развития патологических отклонений на отдаленных этапах постнатального развития, ранней хронизации и высокой коморбидности патологии, начиная с детского возраста, нарушений репродуктивного и психосоматического здоровья.

Явление коморбидности патологических процессов отражает детерминированную разными факторами возможность сочетания ряда болезней, сосуществование двух и более синдромов или заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или не связанных, но совпадающих по времени проявлений. Аспекты коморбидности необходимо учитывать как при проведении целенаправленной первичной и вторичной профилактики, анализе возникновения и течения заболеваний, разработке персонализированного подхода к лечению и прогнозированию осложнений, так и при организации оказания медицинской помощи пациентам.

Одним из наименее изученных вопросов в проблеме коморбидности является роль инфекционной патологии и инфекционного агента в развитии и утяжелении хронических неинфекционных заболеваний (заболеваний со «смешанным» этиопатогенезом). Этот вопрос крайне важен в настоящее время, так как по оценке ВОЗ инфекционные заболевания вирусной и бактериальной природы (особенно вновь возникающие инфекции) относятся к трем наиболее важным проблемам, стоящим перед человечеством в XXI веке в сфере здравоохранения. Территории распространения опасных для человека и животных инфекций не зависят от государственных границ стран, подверженных эпидемиям и эпизоотиям.

В связи с возникновением в мире очагов новых вирусных и бактериальных инфекций и возрастающей опасностью заноса этих патогенов на территорию России существует острая необходимость в проведении научных исследований по их контролю и выявлению, по разработке современных средств профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Для этого крайне необходимо создание новых лабораторий с высоким уровнем биологической защиты, особенно на территории Сибири, где выявлены ассоциированные в единый контур с территориями Китая и других приграничных стран очаги вновь возникающих и возвращающихся антропозоонозных инфекций, которые, проникая из новых регионов или природных резервуаров в популяции людей и животных, вызывают эпидемии и эпизоотии (например, эпидемия т.н. «птичьего гриппа» в 2005 году).

В настоящее время назрела необходимость усиления межгосударственного взаимодействия в области контроля инфекций, поиска новых технических решений и подготовки кадров для выполнения различных работ на высоком международном уровне. Россия и крупнейшие государства-лидеры, в частности в азиатском регионе, должны являться инициаторами и главными исполнителями такой деятельности. Это неоднократно подчеркивалось на уровне руководства нашего государства. Без вовлечения ведущих стран, которыми являются Россия, Китай, Япония, Корея, страны ЕС и США, эффективное решение проблем в области инфекционных болезней невозможно.

Сегодня перед Сибирским отделением РАН стоят новые и очень ответственные задачи. Поиск минеральных и энергетических ресурсов

в различных районах Арктического бассейна выявил наличие огромного количества запасов нефти, газа и газоконденсата. Сегодня эти территории стали сферой национальных интересов многих государств мира: России, США, Канады, скандинавских стран и др. Экономическое освоение этих территорий приобретает геополитический характер. В настоящее время наибольшую перспективу представляет экономическое освоение шельфов Северного ледовитого океана, где Россия имеет самую протяжённую государственную границу. В связи с активным таянием паковых льдов северный морской путь становится доступным для судоходства в течение круглого года. Таким образом, европейский и азиатский Север России превращаются для человека в район активного хозяйственного освоения, для населения которого крайне важным условием является благополучная среда городов и промышленных центров (включая построенные с нуля), а ключевой государственной задачей — обеспечение устойчивого развития популяций на территориях Севера и Сибири.

## **Миграционные потоки населения в эти районы станут возрастать с каждым годом.**

При этом нужно иметь в виду, что они будут смешанными. Рабочая сила будет привлекаться как из различных по климату регионов России, так и из других стран ближнего и дальнего зарубежья: Беларуси, Турции, Китая, Казахстана государств Центральной Азии и т.д. Таким образом, речь идёт о перемещении людей из благоприятных климатических зон в экстремальные условия Арктики, в связи с чем разработка научных основ сохранения и развития здоровья человека в условиях Севера и Сибири становится не только российской, но и межгосударственной задачей ■

---

**1.** Биохимическая лаборатория научно-клинического диагностического центра ФИЦ ФТМ.

**2.** Бокс амплификации лаборатории генетических исследований НИИ вирусологии ФИЦ ФТМ.

**3.** Бокс выделения нуклеиновых кислот лаборатории генетических исследований НИИ Вирусологии ФИЦ ФТМ.



# COVID-2019 — НОВЫЙ ВЕКТОР МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



Ю. И. Рагино

Руководитель НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ИЦиГ СО РАН, член-корреспондент РАН.

**Рагино Юлия Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН», ученый секретарь Объединенного ученого совета по медицинским наукам СО РАН.**

Пандемия, вызванная COVID-19, продолжается уже почти два года. За это время вирус проник во все страны, приведя к серьезным заболеваниям нескольких сотен миллионов людей и более чем 5 миллионам смертей. Именно фундаментальные исследования и разработки — база, которая дала возможность относительно в короткий срок не только понять и спрогнозировать распространение новой коронавирусной инфекции, но и разработать эффективные методы диагностики, профилактики, лечения и вакцинации. Прошедшие два года привели к большому прогрессу в деле контроля за коронавирусной инфекцией.

Возбудитель инфекции — новый коронавирус SARS-CoV-2 был идентифицирован китайскими исследователями в январе 2020 года. В феврале 2020 года новая коронавирусная инфекция получила название COVID-2019 (COrona Virus Disease 2019, коронавирусная болезнь 2019 года), а вызывающий ее вирус был переименован в SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, второй коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома).

Первым этапом жизненного цикла вируса является рецепторная адсорбция вирусной частицы на поверхности клетки-мишени

в результате специфического связывания первой субъединицы спайкового белка S1 с клеточным рецептором. Для SARS-CoV-2 таковым является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2 angiotensin-converting enzyme 2). ACE характеризуется генетическим полиморфизмом делеция/инсерция (D/I) в интроне 16, который связан с изменениями циркулирующей и тканевой концентраций ACE. Аллель D ассоциирован с пониженной экспрессией ACE2. Хотя ACE2 и ACE имеют только 42% идентичности аминокислот, они оба действуют как карбоксипептидазы, отщепляя аминокислоты от карбоксильного конца пептидов. Полиморфизм D/I имеет значительные географические различия. Распространенность и смертность от инфекции COVID-2019 обратно коррелирует с частотой аллеля D.

Входными воротами возбудителя SARS-CoV-2 является эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальный этап заражения – проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ACE2, которые представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС. Однако основной и быстродостижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии. Также обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2.

Патогенез коронавирусной инфекции начинается с колонизации и разрушения коронавирусами эпителиоцитов верхних дыхательных путей. При недостаточном иммунитете процесс переходит на альвеолы и сопровождается разрушением сурфактанта, избыточной экссудацией и резким снижением газообмена. У переболевших лиц развивается типоспецифический иммунитет и происходит замещение пораженных участков стенок альвеол соединительной тканью.

Клиническими вариантами и проявлениями COVID-2019 являются: острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей); пневмония без дыхательной недостаточности; пневмония с острой дыхательной недостаточностью, сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок. При этом более чем у 30% пациентов развивается гипоксемия (снижение SpO2 менее 88%). COVID-2019 может представлять различные проявления, начиная от отсутствия симптомов или легкого заболевания до решающей или тяжелой пневмонии. Приблизительно 10-15% лег-



**1**

ких и среднетяжелых случаев (81-82% от всех инфицированных) переходят в тяжелые. Около 15-20% тяжелых случаев становятся очень тяжелыми. К категории высокого риска летальности от COVID-2019 следует отнести пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно с поражением сердечно-сосудистой системы. У пациентов старше 60 лет выявлены более тяжелые клинические проявления, большая степень тяжести и более длительное течение заболевания по сравнению с пациентами в возрасте до 60 лет.

Морфологическим субстратом инфекции COVID-2019 является диффузное альвеолярное повреждение. Вирус вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол – развивается интерстициальный и альвеолярный отек. При этом разрушается сурфактант, что ведёт к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). ОРДС очень часто подтверждается при смертельных случаях инфицирования человека SARS-CoV-2.

**1.** Мультиспиральный компьютерный томограф GEREvolutionEvo в НИИ терапии и профилактической медицины – филиале ИЦиГ СО РАН. Томограф работает в том числе по Программе обследования реконвалесцентов COVID-19.

Генетическая восприимчивость и воспалительные цитокины ассоциированы с ОРДС. Более 40 генов-кандидатов, особенно гены ACE2, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли альфа, тесно ассоциированы с развитием ОРДС. Повышенные уровни интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в крови связаны с неблагоприятным исходом ОРДС.

Показано, что быстрая репликация вируса и повреждение клеток, вызванная вирусом down-регуляция ACE2 и нарастание антигенов ответственны за агрессивное неконтролируемое воспаление легких, вызванное SARS-CoV-2. Начало быстрой репликации вируса может привести к массовой гибели эпителиальных и эндотелиальных клеток, вызывая сверхизбыточную продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Данные исследований показывают, что при SARS-CoV-2 увеличиваются маркеры воспаления, начиная от С-реактивного протеина, интерлейкина-6, интерферона- $\gamma$  и до фактора некроза опухоли альфа, чему, как предполагается, способствует устойчивый воспалительный ответ и «цитокиновый шторм». У пациентов, инфицированных COVID-2019, высокое содержание в крови интерлейкина 1 бета, интерферона- $\gamma$ , моноцитарно-хемоаттрактантного протеина 1, что приводит к активированным ответам клеток Т-хелперов-1 (Th1). Повышенный уровень в крови воспалительных биомолекул и цитокинов позволяет идентифицировать «цитокиновый шторм» у пациентов с тяжелой формой COVID-2019. Инфекция COVID-2019 также инициирует повышенную секрецию цитокинов Т-хелперов-2 (Th2), например, интерлейкина-10, которые подавляют воспаление. У пациентов, инфицированных COVID-2019, в крови повышенное количество нейтрофилов, провоспалительных цитокинов, С-реактивного протеина, D-димера и высокая СОЭ.

Хотя механизм повреждения сердца при заболевании не полностью описан, есть данные, документирующие влияние COVID-2019 на сердечно-сосудистую систему. Известно о высоком количестве пациентов с COVID-2019 с острым повреждением миокарда и в критических состояниях, ведущих к поступлению в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Уровень смертности от пневмонии COVID-2019 значительно выше среди пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, что способствует высокой смертности у этой группы. Повышение в крови биомаркеров некроза ми-

окарда у пациентов с COVID-2019 может дать прогностическую информацию для оценки прогрессирования заболевания и развития нежелательных явлений. Поскольку некоторые из биомаркеров не являются специфичными для миокарда, увеличение этих показателей в крови при развитии побочных эффектов у пациентов с COVID-2019 может отражать не только повреждение миокарда, но и других жизненно важных органов или тканей.

Все больше фактов свидетельствуют о тесной взаимосвязи аномальных биохимических процессов в печени с серьезностью COVID-2019. Уровни АЛТ и АСТ в крови пациентов в тяжелых и критических случаях значительно выше, чем в легких и умеренных случаях. Повышенный уровень прокальцитонина (более 0,5 мкг/л) связан с летальным исходом с вероятностью 93 %. Повышенный уровень в крови D-димера является независимым фактором риска развития ОРДС и смертности у пациентов с COVID-2019. COVID-2019 приводит к повышенному тромбообразованию. У предрасположенных людей за альвеолярным вирусным повреждением следует воспалительная реакция и микрососудистый тромбоз легких. Этот прогрессирующий эндотелиальный тромбовоспалительный синдром может также поражать микрососудистое русло мозга и других жизненно важных органов, что приводит к полиорганной недостаточности и смерти. Тяжелая коронавирусная болезнь может осложняться коагулопатией, а именно диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, которое имеет довольно протромботический характер с высоким риском венозной тромбоэмболии.

Ряд исследований продемонстрировал возможную связь между полиморфизмом человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и восприимчивостью к SARS-CoV. HLA-B\*4601, HLA-B\*0703, HLA-DRB4\*01010101, HLA-DRB1\*1202 и HLA-Cw\*0801 ассоциированы с генетической предрасположенностью к инфицированию SARS-CoV. Возможный протективный эффект наблюдается для ряда других аллелей HLA, включая HLA-Cw\*1502 и HLA-DRB1\*0301. Генетическая изменчивость HLA A, B и C может влиять на чувствительность и тяжесть SARS-CoV-2. HLA-B\*4601 имеет наименьшее количество предсказанных пептидов, связывающих SARS-CoV-2, вероятно, индивидуумы с этим аллелем могут быть особенно уязвимы к COVID-2019. HLA-B\*1503 продемонстрировал наибольшую способность представлять высоко-

консервативные пептиды SARS-CoV-2, которые являются общими для обычных коронавирусов человека, что позволяет предположить, что он может обеспечить перекрестный защитный иммунитет на основе Т-клеток.

Важная роль эритроцитов в патофизиологии COVID-2019. Коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов (RDW) является предиктором тяжести состояния. Вирус SARS-CoV-2 способен выделять неструктурные белки ORF1ab, ORF10 и ORF3a, легко проникающие через клеточную мембрану эритроцита и вытесняющие из порфиринового ядра бета-цепи молекулы гемоглобина атом двухвалентного железа. Один атом железа способен транспортировать 4 молекулы кислорода. Таким образом, происходит разрушение гемоглобина внутри эритроцита. Выделяющийся ион железа способствует дальнейшему окислению органических молекул. Возникает гемолитическая и микрогемолитическая анемия. Возникновение дыхательной недостаточности прежде всего связано с возникшим дефицитом гемоглобина и окислительным повреждением, инициируемым ионами железа, гемолизом. Кроме трех этих неструктурных белков, вытесняющих железо из порфиринового ядра, с гемом способен связываться поверхностный гликопротеин вируса и белок ORF8, что еще более усиливает гемолитический потенциал вируса. Избыток порфиринов в эритроцитах может ускорить лизис кле-

ток и развитие гемолитической анемии. Легкая тромбоцитопения отмечается у больных с более тяжелым течением и ассоциируется с риском смертности и тяжелых осложнений.

Инфекция SARS-CoV-2 способствует индукции эндотелиита в нескольких органах как прямое следствие действия вируса (отмечается при наличии вирусных тел) и воспалительной реакции. Кроме того, индукция апоптоза и пироптоза играет важную роль в повреждении эндотелиальных клеток у пациентов с COVID-2019. В связи с доминированием в патогенезе ОРДС и пневмонии, вызванной COVID-2019, нарушений доставки кислорода, связанной с внутриэритроцитарными и микроциркуляторными нарушениями, а также внутрисосудистого свертывания, гемолиза эритроцитов, микротромбообразования в сосудах легких и интаральвеолярного фибринообразования, эндотелиита, клиническая и лабораторная картина укладываются в рамки хронических гемолитических микротромбоваскулитов и вторичного хронического ДВС-синдрома.

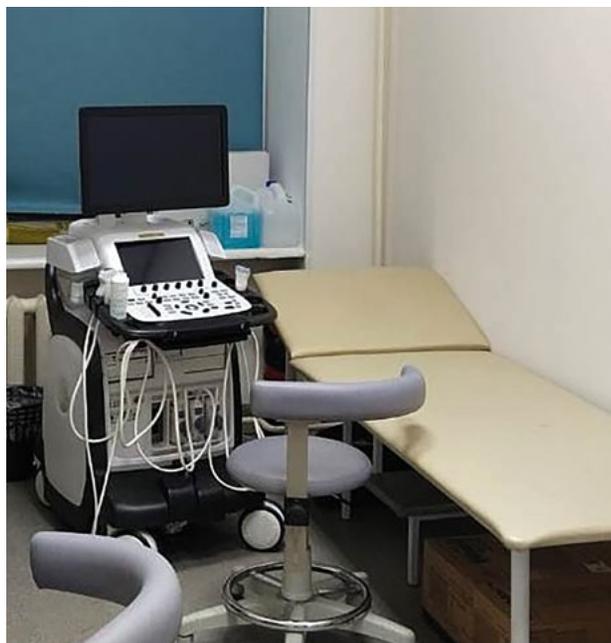
---

**2. Сотрудники скрининг-центра в НИИ терапии и профилактической медицины — филиале ИЦиГ СО РАН, работающие по Программе обследования реконвалесцентов COVID-19.**



Однонуклеотидный полиморфизм rs12252-C/C в гене IFITM3 (интерферон – индуцированный трансмембранный белок 3) является фактором риска тяжелого гриппа и обнаружен также у пациентов с COVID-2019. Гомозиготы по аллелю C rs12252 в гене IFITM3 ассоциируются с более тяжелым течением заболевания в зависимости от возраста. Это подтверждает роль IFITM3 в патогенезе заболевания и возможность раннего целенаправленного вмешательства у лиц с повышенным риском. Восприимчивость к развитию легочного фиброза после перенесенного COVID-2019 также может иметь генетический компонент. Молекулярно-генетические исследования пациентов, перенесших COVID-2019 разной степени тяжести, могут выявить особенности организма-хозяина, объясняющие, почему одни пациенты переносят заболевание бессимптомно или в легкой форме, а другие пациенты находятся в критическом состоянии.

Несмотря на то, что легкое является основным органом, повреждаемым вирусом, в настоящее время COVID-2019 рассматривается как системное заболевание, поражающее широкий спектр других жизненно важных органов, таких как сердце, печень и почки. Тем не менее остается в значительной степени неясным, является ли повреждение органов и тканей у пациентов с COVID-2019 прямым или косвенным следствием вирусной инфекции. Клинические особенности и прогноз заболевания различаются у пациентов разного возраста, что может



3

помочь клиницистам во всем мире установить стратификацию риска для всех пациентов с COVID-2019.

В научно-исследовательских учреждениях, находящихся под методическим руководством Объединенного ученого совета по медицинским наукам Сибирского отделения РАН, начиная с 2020 года проводятся исследования в области этиопатогенеза, диагностики, риск-метрии и профилактики COVID-2019.

В НИИКИ СО РАН проводятся исследования иммунологической составляющей проблемы COVID-2019. Любая инфекция, в том числе и COVID-2019, «завязана» на взаимодействие возбудителя с иммунной системой, от которого и будет зависеть исход. Уровень активности иммунной системы определяет состояние всех стадий развития COVID-2019 инфекции, начиная с момента только предполагаемой встречи макроорганизма с вирусом, когда профилактический прием иммуномодулирующих препаратов способствует либо индукции иммунитета без клинических проявлений, либо не тяжелому течению заболевания. Данному эффекту способствуют препараты, усиливающие фагоцитоз инфекционного агента и увеличивающие продолжительность феномена презентации антигена дендритными клетками.

В ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» проводятся исследования по комплексной оценке состояния здоровья населения г. Якутска после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-2019. Проведено комплексное исследование респондентов, территориально прикрепленных к Клинике ЯНЦ КМП, в анамнезе с перенесенной новой коронавирусной инфекцией COVID-2019 в период с марта по декабрь 2020 года. У большинства участников исследования выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы (60,2 %), в основном представленные артериальной гипертензией (59,6 %), ИБС (16,8 %). Результаты исследования показали влияние COVID-2019 на развитие расстройств со стороны психоэмоциональной сферы и сердечно-сосудистой системы. Степень поражения легких, определяющая тяжесть COVID-2019, имеет прямую зависимость от повышения артериального давления, увеличения объема талии, повышения уровней глюкозы и мочевой кислоты, соответственно, взаимосвязана с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Снижение фер-

ментативного звена антиоксидантной защиты зависит от степени поражения легких, и в восстановительном периоде необходимо применение антиоксидантов.

Такие же исследования по изучению постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-2019 проводятся и в Новосибирске (НИИТПМ — филиал ФИЦ «ИЦиГ СО РАН»), в Тюмени (Тюменский кардиологический научный центр — филиал Томского НИМЦ). Проводится комплексное клинично-функциональное обследование реконвалесцентов COVID-2019. Разработан порядок проведения диспансерного наблюдения пациентов, переболевших средней и тяжелой формой заболевания COVID-2019. Совершенствуются способы коррекции проявлений постковидного синдрома у лиц с нарушениями процессов метаболизма и обмена веществ. Проводится оптимизация способов коррекции постковидного синдрома с помощью комплексных препаратов российского производства на основе генетически аутентичных штаммов бактерий, соответствующих «пищевой тарелке» россиянина. Уже обнаружено, что пациенты с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции имеют более выраженные метаболические нарушения в организме (высокие показатели индекса массы тела, окружности бедер, более низкие показатели ХС — ЛВП), шанс более тяжелого течения COVID-2019 связан с избыточной массой тела и абдоминальным ожирением.

Большим коллективом сотрудников нескольких учреждений СО РАН (ВСИМЭИ, НГМУ, НИИ КППГЗ, ФГБОУ ВО КемГМУ) проводится исследование по оценке состояния здоровья медицинских работников, занятых в условиях ликвидации новой коронавирусной инфекции в Сибирском федеральном округе. Показано, что в СФО по количеству заболеваний и смертельных случаев в 2020–2021 годах первые места занимают Новосибирская и Иркутская области. В группу риска входят все специалисты, работающие в сфере оказания медицинской помощи пациентам с COVID-2019, однако анализ летальных исходов среди медработников показывает, что более 40 % приходится на врачей и 30 % на средний медперсонал. Свыше 70 % летальных случаев приходится на возраст 50 лет и выше. Неблагоприятные условия труда, длительный контакт с инфицированными пациентами, недостаточное обеспечение средствами индивидуальной защиты, психоэмоциональное и физиологическое перенапряжение

на работе ведут к высокому уровню формирования профессионального эмоционального напряжения у медицинских работников и обуславливают возникновение у них широкого спектра проявлений постковидного синдрома COVID-2019, среди которых преобладают психоэмоциональные, астенодепрессивные и тревожные расстройства. С целью снижения проявления симптомов постковидных нарушений и раннего профессионального восстановления и реабилитации медицинских работников разработан целый ряд инновационных технологий, показавших высокую эффективность их применения. Материалы исследований представлены в разработанных и утвержденных методических рекомендациях «Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников». Администрацией Иркутской области поддержано предложение ВСИМЭИ об организации на базе клиники Центра по реабилитации медицинских работников, переболевших COVID-2019.

Коллективом нескольких учреждений г. Томска (НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН, ФГБОУ ВО «СибГМУ» МЗ РФ, ФГБОУ ВПО НИТГУ) разрабатываются новые технологии купирования и коррекции COVID-индуцированных поражений легких и нарушений гемостаза.

**Большим коллективом сотрудников нескольких новосибирских организаций (НГУ, ГНЦ ВБ «Вектор», НИОХ СО РАН, ФИЦ ИЦИГ, ФИЦ ФТМ) проводится поиск и изучение механизмов действия новых соединений с активностью против COVID-2019, анализ метаболомных изменений у пациентов с коронавирусной инфекцией.**

**3. Ультразвуковой аппарат GE Vivid E95 в НИИ терапии и профилактической медицины — филиале ИЦиГ СО РАН. УЗИ аппарат работает в том числе по Программе обследования реконвалесцентов COVID-19.**

## **Собрана коллекция плазмид, кодирующих полноразмерный поверхностный белок (S) коронавируса и S-белок с 19-аминокислотной делецией С-концевой части трансмембранного домена поверхностного белка S коронавируса SARS-CoV-2.**

Получены псевдовirusы с S-белком на основе лентивирусного капсида и капсида вируса ве-зикакулярного стоматита с псевдотипирующим белком S. Получена высокопермиссивная линия клеток-мишеней на основе клеток линии 293FT, продуцирующая рецептор ACE2. Исследована противовирусная активность серии производных бетулиновой кислоты амидной и пептидной природы. Выявлено, что одно из амидных производных бетулиновой кислоты, являющееся нетоксичным, блокирует этап входа псевдовirusа SARS-CoV-2 S/rVSV в клетки мишени с параметрами ингибирования IC50 10мкМ. Это вещество показало ингибирующий эффект на репликацию инфекционного изолята SARS-CoV-2 in vitro. Проведен метаболомный анализ изменений в сыворотке крови пациентов с COVID-2019 с определением 200 различных метаболитов. Исследованы образцы плазмы, полученные от пациентов, проходивших лечение в условиях стационара. Выявлено, что у пациентов с летальным исходом, в отличие от выздоровевших после коронавирусной инфекции, существенно понижен уровень серотонина и повышен уровень ацетилкарнитина. Также найдены отличия в этих группах в уровне метаболитов, участвующих в цикле трикарбоновых кислот и метаболизма триптофана.

В целом пандемия коронавирусной инфекции потенцировала проведение большого числа научно-инновационных исследований учеными СО РАН в области этиопатогенеза, клинко-морфологических проявлений, клиннки, диагностики и профилактики инфекции COVID-2019 и ее осложнений. Разрабатываются, внедряются в практику и продолжают совершенствоваться диагностикумы на маркеры COVID-2019. Это позволит безошибочно и комплексно диагностировать данную инфекцию, в том числе простыми в исполнении экспресс-методами ■





1

---



# травматология

22

Персонализированный подход  
к реконструкции костных  
дефектов

26

Способ хирургического лечения  
молоткообразной деформации  
второго пальца стопы

# ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К РЕКОНСТРУКЦИИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ



Институт физики прочности  
и материаловедения СО РАН,  
г. Томск

## Буяков Алесь Сергеевич

младший научный сотрудник лаборатории  
нанобиоинженерии, к.ф.-м.н.,  
тел. +7-952-153-3115, alesbuyakov@gmail.com



НИИ онкологии Томского  
НИМЦ РАН, г. Томск

## Кульбакин Денис Евгеньевич

старший научный сотрудник, к.м.н.,  
тел. +7-906-955-5289, kulbakin\_d@mail.ru

### Доступный, безопасный и эффективный метод реконструкции костных структур для широкого контингента нуждающихся лиц.

Реализуемый коллективом ученых Института физики прочности и материаловедения СО РАН и НИИ онкологии Томского НИМЦ комплекс исследований направлен на разработку остеозамещающего керамического материала, обладающего структурой и свойствами, идентичными неорганическому костному матриксу, и персонализированного подхода к реконструкции костных дефектов имплантатами, изготовленными из этого материала.

В результате исследований был получен материал на основе оксидных керамик, способный проявлять остеоиндуктивные свойства в условиях определенного структурно-фазового состояния. Основанный на современных принципах структурного дизайна и прототипирования, разработанный коллективом подход позволяет

воспроизводить из керамического материала поврежденные или утраченные вследствие травм и болезней участки костной ткани.

Проводимые в настоящее время биологические и клинические исследования показали не только превосходную совместимость материала для эндопротезирования с организмом и отсутствие проявления каких-либо нежелательных эффектов, способных привести к необходимости дополнительного хирургического вмешательства, но и высокий эстетический уровень реконструкции.



Денис Кульбакин, кандидат медицинских наук,  
врач высшей категории

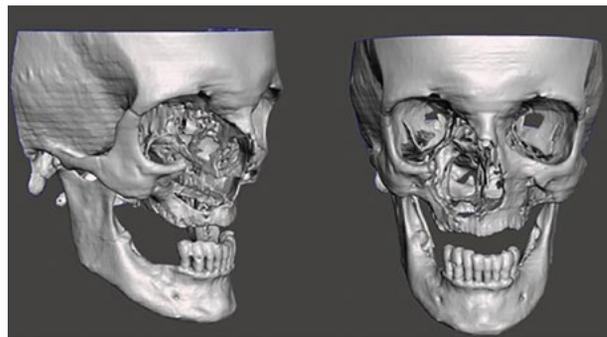
## Преимущества и уникальность

Новизна разработки заключается в применении современных подходов к структурному дизайну и прецизионному формованию остеозамещающих протезов из биоактивного керамического материала. Применение оксидных керамик в качестве материала для остеопротезирования полностью исключает риск формирования чужеродным телом канцерогенеза и металлоза. Управляемый объем и структура порового пространства керамического остеоимплантата позволяют создавать как плотные эндопротезы, обладающие высокими прочностными характеристиками, так и пористые керамические матрицы, применяемые в качестве носителя клеток, стимулирующих остеогенез и пролиферацию костной ткани в объеме имплантата. Немаловажной характеристикой является эстетическая сторона реконструктивно-пластического лечения. Восстановление изначальной геометрии замещаемого участка костной ткани является не только физиологической с точки зрения напряженно-деформированного состояния скелета, но и позволяет достигать максимального эстетического и функционального результата, что способствует ранней социально-психологической реабилитации пациентов, перенесших реконструктивно-восстановительное лечение.

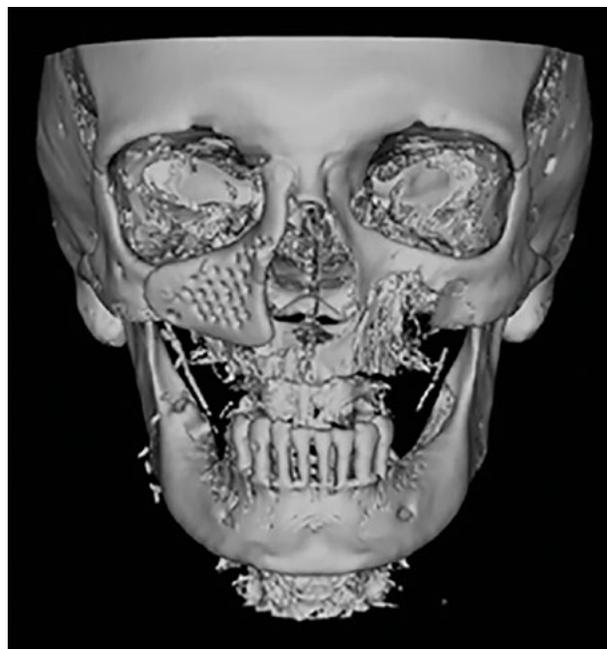
Разработанный способ получения индивидуальных биокерамических имплантатов основывается на технологии 3D-печати с учетом данных спиральной компьютерной томографии пациента. Таким образом, имплантаты всегда изготавливаются индивидуально для конкретного пациента с учетом всех анатомических особенностей восстанавливаемого участка костной ткани. На всех этапах планирования и изготовления биокерамических имплантатов выполнялось согласование дизайна и прочностных параметров будущего имплантата, что позволяло избежать всех возможных ошибок в проектировании и изготовить изделие, максимально точно соответствующее конкретной реконструктивной задаче. Созданные имплантаты максимально точно повторяли размеры и дизайн реконструируемых участков челюстно-лицевой области и могли быть стерилизованы всеми известными сегодня способами, применяемыми к остеоимплантатам, без нарушения структурно-функциональных свойств.

Ряд технических, технологических и реконструктивно-пластических решений лежит в ос-

нове патентов Российской Федерации, защищающих подходы к формированию керамического матрикса с развитой полимодальной поровой структурой и способу реконструктивно-восстановительного лечения пациентов с применением персонализированных керамических остеоимплантатов.



1



2

**1.** Компьютерная томография пациента до операции по реконструкции костей висцеральной области черепа.

**2.** Компьютерная томография пациента с имплантированным персонализированным керамическим остеоимплантатом.



Буяков  
Алесь Сергеевич

### Личный комментарий от разработчика:

«Наша цель — демократизация персонализированной медицинской помощи нуждающимся в костной реконструкции».

### Контекст

Переход к персонализированному оказанию медицинской помощи — одна из задач Стратегии научно-технологического и социального развития Российской Федерации. Персонализированный подход приобретает особое значение при оказании конструктивной медицинской помощи больным с повреждением костного аппарата в результате развития злокачественных новообразований, генетических заболеваний и травм, когда требуется исключительно индивидуальный подход к тактике остеопротезирования: конструирование геометрии остеоимплантата и минимизация объема резецированной ткани.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, злокачественные новообразования являются второй ведущей причиной смертности в мире после заболеваний сердечно-сосудистой системы, унесшей в 2020 году жизни более 10 миллионов человек. Пациентам с онкологическими заболеваниями костного аппарата приходится не только бороться с самим недугом, но и преодолевать социально-психологический барьер, обусловленный функциональными и косметическими потерями в силу проведенного радикального лечения. Так, например, остеопротезирование лицевой области черепа подразумевает восстановление не только каркасности, но и точной геометрии и мимики лица. Кости лицевого скелета имеют наиболее сложную конфигурацию, определяющую индивидуальные особенности внешности человека, вследствие чего остеоимплантаты для устранения дефектов лицевого отдела черепа не могут быть серийными и относятся к кате-

гории кастомизированных изделий, обязанных максимально точно воспроизводить геометрию резецированного участка костной ткани.

Существующие в настоящее время решения в большинстве своем основаны на применении типовых и серийных остеоимплантатов. Хирургические операции по реконструкции костного аппарата с подобного рода имплантатами сопряжены с необходимостью дополнительной резекции костной ткани и не всегда удовлетворяют требованиям максимально щадящего и одноэтапного реконструктивно-восстановительного лечения.

В Томске расположен один из ведущих в России и единственный на территории Сибири и Дальнего Востока центр по изучению механизмов патогенеза злокачественных новообразований и разработке новых эффективных высокотехнологичных подходов комбинированной терапии онкологических больных — НИИ онкологии Томского НИМЦ. Совместная работа ученых Института физики прочности и материаловедения СО РАН и Томского института онкологии посвящена разработке научного подхода к реконструкции дефектов костной ткани с применением персонализированных эндопротезов, изготовленных из пористого оксидного керамического композиционного материала, обладающего структурой, близкой к структуре неорганического костного матрикса, и макрогеометрией, повторяющей геометрию протезируемого участка костной ткани.

Современное развитие керамических технологий и принципов структурного дизайна ука-

зывает на возможность воспроизведения оксидным керамическим каркасом трёхмерной архитектуры неорганического костного матрикса, что является условием формирования osteoconductive свойств имплантата. Использование оксидных керамик в качестве материала для остеопротезирования полностью исключает риск формирования наведенного чужеродным телом канцерогенеза. Адаптация методов цифрового моделирования и прецизионного прототипирования керамических изделий позволяет добиться высокой индивидуализации топологии и конструкции имплантата и воспроизвести структуру и геометрию замещаемого участка кости в искусственном эндопротезе.

Разрабатываемый научный подход к созданию остеоимплантатов лишает керамический материал такого недостатка, как низкая технологичность и, как следствие, невозможность коррекции геометрии изделия под конкретного пациента без специализированного инструментария, позволяя выполнять реконструкции обширных костных дефектов в течение нескольких дней после поступления пациента.

Настоящая исследовательская работа за последнее десятилетие прошла стадии от исследования влияния технологических параметров формования на структуру и свойства керамических материалов и изучения клеточного отклика *in vitro* до клинических исследований на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ. По разработанной технологии выполнено 18 операций по устранению сложных комбинированных дефектов челюстно-лицевой области. Все пациенты имели злокачественные новообразования. Большинство пациентов имели опухоли верхнечелюстной пазухи и полости носа – 13 (86,6 %) человек. Использование индивидуальных биокерамических имплантатов в качестве остеозамещающего материала в устранении дефектов верхней челюсти позволило снизить частоту послеоперационных осложнений до 18,8 % (34,1 % при стандартной методике реконструкции) с достижением функциональной и косметической реабилитации пролеченных пациентов в 100 % (85,2 % при стандартной методике реконструкции).

#### **Предполагаемый интерес для внедрения**

Несмотря на стремительное развитие научной и клинической медицины, число злокачественных новообразований, травм и заболеваний

иного генеза, лечение которых сопряжено с необходимостью замещения поврежденной или утраченной костной ткани, ежегодно растет. Целью реализуемого исследования является обеспечение демократизации персонализированной медицинской помощи по реконструкции дефектов костной ткани за счет внедрения быстрой и доступной технологии, отвечающей принципам органосохранения и одномоментности хирургической операции.

В настоящее время разрабатываемый научный подход к созданию персонализированных остеоимплантатов из пористой оксидной керамики успешно проходит апробацию в клинической практике отделения опухолей головы и шеи онкологического института, однако очевидными путями дальнейшего развития являются внедрение технологии в клинические научно-исследовательские центры онкологии, ортопедии, травматологии и реконструктивно-пластической хирургии ■

#### **Запрос на индустриальное партнерство:**

**Создание совместного малого инновационного предприятия, целью которого является организация производственных лабораторий по изготовлению персонализированных керамических остеоимплантатов на базе клиник и продвижение биокерамических имплантатов на рынок реконструктивных эндопротезов.**

# СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МОЛОТКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ВТОРОГО ПАЛЬЦА СТОПЫ



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». г. Иркутск, улица Борцов Революции 1

## Леонова С. Н.

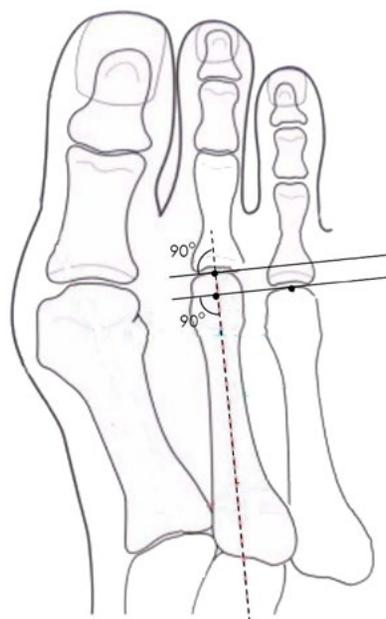
д.м.н., вед.н.с. НКО травматологии ИНЦХТ

## Усольцев И. В.

к.м.н., н.с. НКО травматологии ИНЦХТ

## Косарева М. А.

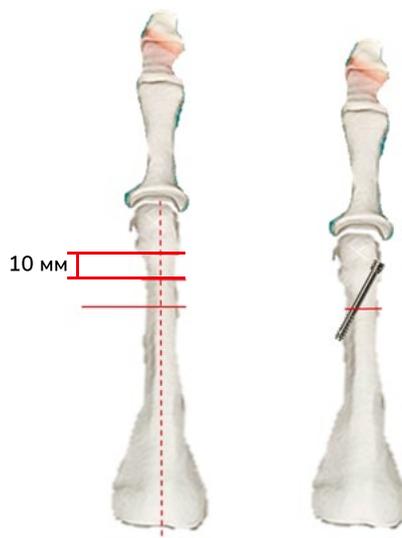
м.н.с. НКО травматологии ИНЦХТ,  
тел. +7-964-213-5170, mary.good.mary@yandex.ru



Оперативное лечение молоткообразной деформации пальцев стопы включает применение различных способов. Для устранения деформации, укорочения плюсневой кости, коррекции парабола Лельевра, выведения из-под нагрузки головки плюсневой кости, устранения тыльного отклонения пальца в плюснефаланговом суставе применяют различные варианты остеотомий плюсневых костей (Weil, Helal, BRT-osteotomy, дистальная миниинвазивная метатарзальная остеотомия (DMMO), модифицированные остеотомии и другие), которые имеют определенные недостатки.

При лечении молоткообразной деформации малых пальцев стопы могут быть осложнения, а именно: рецидивы деформации и метатарзалгии (болевого синдрома), контрактура плюснефалангового сустава и другие (Петросян А. С., 2013; Черевцов В. Н. с соавт., 2017; М. С. Кетов

1



2

с соавт., 2017). Эффективность известных методов хирургической коррекции связана с отсутствием обоснованного подхода в лечении данной патологии без учета индивидуальных особенностей стопы пациента.

### Предлагаемая технология направлена на устранение молоткообразной деформации второго пальца стопы после остеотомии второй плюсневой кости.

Применение данного способа коррекции позволяет устранить деформацию второго пальца стопы, восстановить баланс длин плюсневых костей, оптимизирует распределение нагрузки на головки плюсневых костей, улучшает статодинамическую функцию стопы и снижает риск возникновения послеоперационных осложнений.

Медицинская технология может быть использована врачами-специалистами (травматологами-ортопедами), владеющими техникой остеотомии.

Предлагаемая медицинская технология «Хирургическое лечение молоткообразной деформации второго пальца стопы» позволяет достичь точной коррекции деформации второго пальца стопы, восстановить баланс в соотношении длин плюсневых костей, оптимальное распределение нагрузки на головки плюсневых костей, улучшает статодинамическую функцию стопы и снижает риск послеоперационных осложнений вследствие расчета на рентгенограмме необходимого укорочения второй плюсневой кости с учетом индивидуальных особенностей стопы пациента и рядом расположенной третьей плюсневой кости, точной разметки линий остеотомий и выполнения оптимального укорочения второй плюсневой кости.

Предлагаемый способ лечения актуален при лечении пациентов с неригидной молоткообразной деформацией пальцев стопы (МКБ-10: М 20.4, М 20.5). Технология может применяться в подразделениях травматолого-ортопедического и хирургического профиля медицинских организаций при наличии лицен-



3



4

зии на осуществление медицинской деятельности по профилю «травматология и ортопедия». Медицинскую технологию могут применять врачи травматологи-ортопеды, прошедшие обучение и имеющие практические навыки по выполнению реконструктивных операций на переднем отделе стопы ■

**1.** Схема определения длины необходимого укорочения второй плюсневой кости.

**2.** Схема выполнения остеотомий на второй плюсневой кости, сопоставления и фиксации остеотомированных фрагментов.

**3.** Рентгенограммы правой стопы пациентки Л. до операции, боковая проекция.

**4.** Рентгенограммы правой стопы пациентки Л. до операции, прямая проекция.



1



2



3



4

Медицинская технология защищена патентом РФ:  
 Способ хирургического лечения деформации второго пальца стопы:  
 пат. 2745055, Рос. Федерация, МПК7 А61 В 5/055/ С. Н. Леонова,  
 И. В. Усольцев, М. А. Косарева; заявитель и патентообладатель ИНЦХТ. —  
 № 2020111374; заявл. 2020.03.17; опубл. 2021.11.10, Бюл. № 3. — 1 с.

**1.** Рентгенограммы правой стопы пациентки Л. через 10 месяцев после операции, боковая проекция.

**2.** Рентгенограммы правой стопы пациентки Л. через 10 месяцев после операции операции, прямая проекция.

**3.** Внешний вид правой стопы пациентки Л. через 10 месяцев после операции, вид сверху.

**4.** Внешний вид правой стопы пациентки Л. через 10 месяцев после операции, вид спереди.



# 2

---



# информационные технологии

32

Программный алгоритм оценки  
медицинских систем навигации

36

Цервикальный электрод  
для устройств измерения  
электрических сигналов

39

Технология мобильного  
социального здравоохранения  
«МОСТ»

42

Информационные технологии  
повышения мотивации к лечению  
ожирения

# ПРОГРАММНЫЙ АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ МЕДИЦИНСКИХ СИСТЕМ НАВИГАЦИИ



ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ  
Минздрава России, 625023,  
Российская Федерация,  
Тюменская область, г. Тюмень,  
ул. Одесская, д. 54

## Курмангулов Альберт Ахметович,

доцент, к.м.н., тел. +7-909-181-0202,  
79091810202@yandex.ru

Медицинские системы навигации предполагают теоретическое обоснование и практическое применение методов управления движением людей и предметов за счет маршрутизации в пространстве зданий и прилегающих территорий. Главным результатом навигации для человека является установление собственного местонахождения в пространстве, определение цели движения и построение оптимального маршрута к ней.

Вторая характеристика эффективной навигации раскрывается с помощью управленческой концепции бережливого производства. Невозможно рассуждать о точной, понятной и информативной навигации без оценки ее соответствия основным принципам и положениям бережливого производства. Концепция бережливого производства позволяет посмотреть на любой процесс с позиции удовлетворения потребителей и заказчиков процесса, постоянно повышать результативность и эффективность управления процессами, упрощать организационную структуру, быстро и гибко реагировать на изменения внешней среды.

Окружающий мир меняется очень быстро, и с ним меняется дизайн знаков ориентирования. Тенденции, приведшие к появлению современных навигационных систем, не статичны, они будут эволюционировать с появлением но-

вых технологий, культурных и экономических изменений. Любая медицинская навигационная система подвергается физическому, технологическому и стилистическому устареванию. Но любая медицинская навигационная система в любой исторический период в любом географическом месте и в любой медицинской организации должна быть эффективной.

На настоящий момент в различных базах данных имеется ограниченное количество работ, посвященных изучению отдельных элементов внутренней визуальной среды, окружающего пространства (навигационных систем, систем информирования, графических элементов и др.) и систем визуализации объектов здравоохранения. В научной литературе практически не освещены вопросы квалиметрической оценки навигационных систем, валидности качественных и количественных показателей эффективности



Курмангулов Альберт Ахметович

навигационных элементов, а также имеются существенные различия в методиках оценки качества пространства в системе менеджмента качества и концепции бережливого производства. Актуальность изучения проблемы обусловлена противоречивостью данных относительно особенностей восприятия навигационных указателей и семантического анализа понятия «качественная навигация». Среди специалистов по организации здравоохранения и общественному здоровью, руководителей медицинских организаций, проектировщиков и дизайнеров графических сред имеются разногласия в понимании основного интента населения Российской Федерации к медицинским навигационным системам.

В рамках функционирования на базе Тюменского государственного медицинского университета Учебного центра бережливых технологий в здравоохранении перед его коллективом в 2018 году была поставлена цель по разработке универсальной методики квалитетической оценки навигационной системы на основе кросс-функционального подхода и синергии системы менеджмента качества с концепцией бережливого производства. В качестве основы методологии создания квалитетической оценки навигационной системы использовался кросс-функциональный подход с синергией методов и инструментов критического, системного мышления и дизайн-мышления: социологический метод, Elito-метод, А/В-тестирования, метод Кано, контент-анализ, контекстное проектирование, эвристическое исследование, партисипативное активное исследование, карты клиентского пути (СJM/UJM), диаграмма Венна, канвас, прототипирование, метод спринтов и итераций, глубинное интервью.

Результаты формализованного опроса с многоступенчатой стратифицированной территориальной случайной выборкой продемонстрировали статистически значимые различия в различных возрастных группах относительно восприятия атрибутов системы визуализации, более выраженные в дополнительных атрибутах. Проектный подход команды учебного центра позволил создать программный продукт, в основе которого был заложен авторский алгоритм оценки медицинских организаций, — свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021660423 «Способ оценки навигационных систем медицинских организаций по методу ALIDS», авторы: Курмангулов А. А., Решетникова Ю. С., Брынза Н. С.

Название предлагаемой авторской методики является акронимом, включающим начальные буквы пяти английских слов — блоков оценки системы визуализации:

A — Architecture (архитектурно-организационные решения);

L— Levels (содержательные решения);

I — Information (информационные решения);

D — Design (дизайнерские решения);

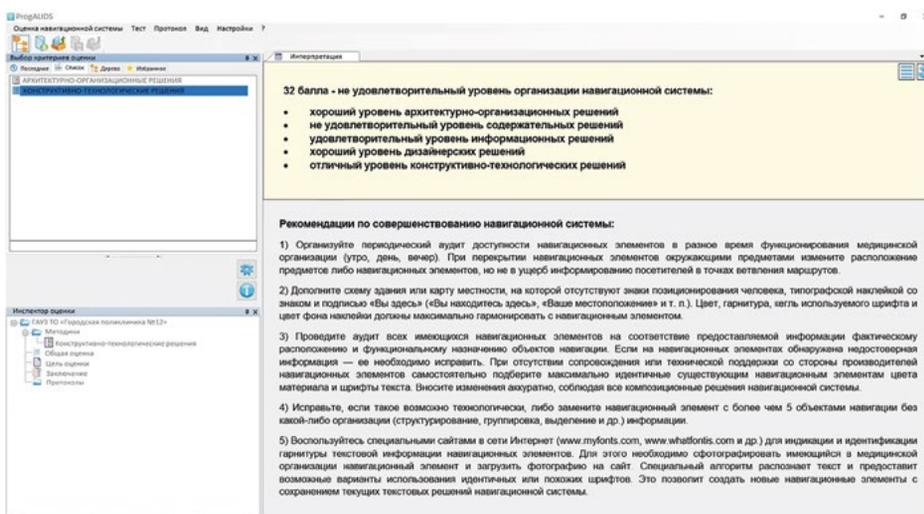
S — Sensitivity (конструктивно-технологические решения).

Программа предназначена для определения интегрального значения характеристики навигационных систем медицинских организаций с точки зрения архитектурно-планировочных, дизайнерских, конструктивных, содержательных и информационных решений систем визуализации. Программа предназначена для руководителей медицинских организаций, специалистов по организации здравоохранения и общественному здоровью, проектировщиков систем ориентирования и позиционирования, дизайнеров навигационных систем.

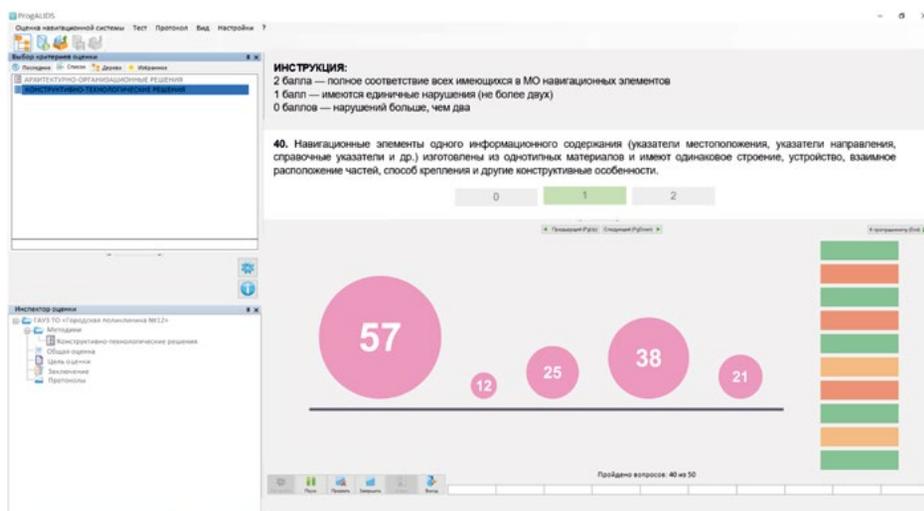
Программный алгоритм оценки медицинских систем навигации прошел теоретическую и практическую валидацию в форме оценки существующих навигационных систем 187 медицинских организаций различных форм собственности на территории 21 субъектов Российской Федерации. В результате совершенствования навигационных систем в медицинских организациях по методике ALIDS удалось достичь статистически значимого повышения уровней удовлетворенности условиями оказания медицинской помощи пациентами, общего и условного коэффициента эффективности процесса, эпидемиологической и травматологической безопасности навигационных элементов, а также их эргономичности и доступности, снижения основных и дополнительных потерь. Кроме того, в ходе проекта доказан факт психологического воздействия процесса совершенствования навигации в медицинских организациях на посетителей и сотрудников организации в форме различных эффектов ожидания: эффекта Пигмалиона, хоторнского эффекта, эффекта Розенталя и эффекта Веблена.



Пример визуализации результатов оценки блока «конструктивно-технологические решения» методики ALIDS



Пример интегральных рекомендаций по результатам оценки для руководителя по совершенствованию визуализации в медицинской организации



Пример расчета значений отдельного показателя методики ALIDS

В рамках реализованного проекта впервые разработаны научно-методический инструментарий комплексной оценки систем визуализации медицинских организаций. Сформированы и опубликованы рекомендации для руководителей медицинских организаций по совершенствованию существующих навигационных систем и созданию новых. Реализованы проекты создания и совершенствования навигационных систем в медицинских организациях. Оценено влияние навигационных систем на показатели деятельности медицинских организаций.

**Разработанная авторами данной статьи методика ALIDS по анализу навигационных систем не является универсальным механизмом оценки навигации в медицинской организации.**

Более того, в процессе трехлетнего использования методики ALIDS в реальных условиях медицинских организаций в различных субъектах Российской Федерации были выявлены недостатки исходного алгоритма, что послужило причиной появления в 2020 году обновленной версии — с изменениями и уточнениями в методике оценки параметров, установления целевых значений и интерпретации полученных результатов. В то же время, оценивая методику ALIDS по уровню объективности, специфичности, валидности, соответствия и измеримости, уже сейчас можно утверждать о ее возможности использования в качестве интегральной квалиметрической характеристики навигационных систем медицинских организаций. Программный алгоритм оценки медицинских систем навигации ALIDS позволяет установить общий уровень архитектурно-организационных, содержательных, информационных, дизайнерских и конструктивно-технологических решений навигационных систем, а также определить показатели эффективности навигации человека в медицинской организации.

Программный алгоритм оценки медицинских систем навигации может быть использован руководителями органов управления и учреждений здравоохранения, организаторами здравоохранения, специалистами в области проектирования систем ориентирова-

ния, дизайнерами и изготовителями элементов навигационных систем, а также сотрудниками медицинских организаций, участвующих в реализации проектов по совершенствованию оказания медицинской помощи населению Российской Федерации: в качестве методических рекомендаций при создании и совершенствовании навигационных систем медицинских организаций независимо от формы собственности, вида медицинской деятельности и территориальной принадлежности; при разработке и утверждении федерального и (или) региональных стандартов визуализации в медицинских организациях на основе системы менеджмента качества и концепции бережливого производства; при экспликации и систематизации основных характеристик айдентики государственных и муниципальных медицинских организаций; для проведения аудита систем менеджмента качества медицинских организаций с помощью разработанных чек-листов.

В основе стратегии управления потоками в методологии бережливого производства лежат три взаимосвязанных принципа: организация пространства, организация визуализации и организация маршрутизации. При правильной планировке прилегающей территории и внутренних пространств с коммуникационными помещениями, установке навигационных и информационных элементов в точках ветвления маршрутов и построении рационального и понятного маршрута могут существенно снижаться основные и дополнительные потери, рассматриваемые в концепции бережливого производства, не только со стороны пациентов, но и со стороны персонала медицинских организаций. Дальнейшая разработка перспективных подходов к проектированию систем визуализации, ориентированных на создание инновационных функционально-планировочной и инженерно-конструктивных систем, даст возможность осуществить модернизацию в соответствии с изменившимися требованиями к системе здравоохранения и обеспечит эффективность и устойчивое развитие уже построенных зданий медицинских организаций ■

# ЦЕРВИКАЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРОД ДЛЯ УСТРОЙСТВ ИЗМЕРЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ



ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (ЯНЦ КМП), Республика Саха (Якутия), г. Якутск

## Кононова Ирина Васильевна

к.м.н., научный сотрудник лаборатории преанцирогенеза и злокачественных новообразований ЯНЦ КМП, тел. +7-924-368-3673, irinakon.07@mail.ru

Устройство предназначено для проведения электрических сигналов с поверхности шейки матки к устройствам (приборам), регистрирующим и анализирующим электрические сигналы, алгоритм работы которых даст оценку вероятности развития или наличия рака шейки матки.

## Краткое описание разработки

Цервикальный электрод для устройств измерения электрических сигналов представляет собой сборное устройство (далее устройство), предназначенное для проведения электрических сигналов с поверхности шейки матки к приборам, которые регистрируют и анализируют электрические сигналы тела человека. Поскольку электрические сигналы со здоровой эпителиальной ткани, воспаленной эпителиальной ткани, а также опухолевой ткани значительно отличаются, то полученные значения электрических сигналов позволят выявлять воспалительные процессы, а также предраковые и раковые изменения шейки матки непосредственно во время гинекологического обследования. Устройство имеет форму, учитывающую анатомию женского малого таза, и относительно легко, надежно и малотравматично устанавливает контакт с поверхностью шейки матки.

В текущее время проводится поиск организации для изготовления опытного образца. После получения готового опытного образца будут проведены испытания.

Пройдены следующие уровни готовности: TRL 1 – утверждение и публикация фундаментальных принципов технологии и TRL 2 – формулировка технологической концепции и оценка возможной области применения. После изготовления опытного образца начнется этап подготовки к уровню TRL 3 – начало активных исследований и разработок, теоретическое и экспериментальное доказательство работоспособности представленной концепции.

Необходимые доработки и оценка их стоимости будет определена после активных исследований и разработок, теоретического и экспериментального доказательства работоспособности представленной концепции, апробации в лабораторных условиях основных технологических макетов и компонентов.

## Преимущества и уникальность

Применение устройства повысит вероятность раннего выявления рака шейки матки. Несмотря на проводимые скрининговые цитологические тесты и скрининговое ВПЧ-тестирование, их эффективность для раннего выявления рака шейки матки недостаточна. Поэтому существует необходимость создания новых способов ранней диагностики рака шейки матки. Одним из способов может быть измерение электрических сигналов шейки матки. На медицинском рынке имеются приборы, которые регистрируют и анализируют сигналы тела человека, однако нет проводника, который проводит электрические сигналы с шейки матки к ним. Устройство представляет собой такой проводник.

## Личный комментарий от разработчика



Кононова  
Ирина Васильевна

«Рак шейки матки является глобальной проблемой, и это отмечено в стратегии ВОЗ на период 2020–2030 гг. Наибольшую нагрузку рак шейки матки дает на страны со средним и низким уровнем дохода. В странах с высоким уровнем дохода скрининговые тесты на рак шейки матки и иммунизация против ВПЧ снизили бремя рака шейки матки, однако в последние годы заболеваемость раком шейки матки в них не снижается. Поэтому измерение электрических сигналов с шейки матки с использованием устройства может дополнить скрининговые тесты для повышения эффективности раннего выявления рака шейки матки как в странах со средним и низким уровнем дохода, так и в более благополучных. Широкий охват вкупе с рассчитанной в будущем оптимальной стоимостью делают устройство потенциально привлекательным для инвестиций».

Устройство представлено впервые на российском и международном рынке.

Получен патент на полезную модель № 204874 «Цервикальный электрод для устройств измерения электрических сигналов». Заявка: 2020113336; Приоритет полезной модели 02 апреля 2020 г. Дата государственной регистрации: 16 июня 2021 г. Срок действия исключительного права на полезную модель истекает 02 апреля 2030 г. Опубликовано: 16 июня 2021. Бюл. № 17.

### Контекст

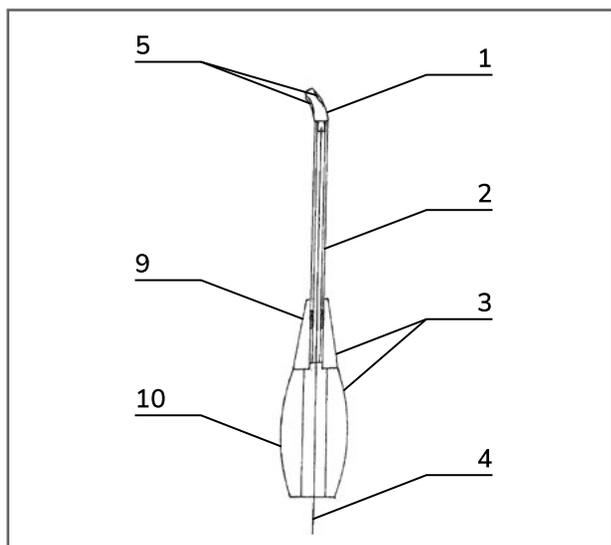
Ткани и органы человека генерируют электрические сигналы, в том числе и в состоянии покоя. Эта электрическая активность необходима для нормального функционирования организма. Эпителиальные ткани — кожа и слизистые оболочки — выступают в качестве барьера с высоким сопротивлением для поддержания трансэпителиального потенциала [Reid B, Zhao M. The Electrical Response to Injury: Molecular Mechanisms and Wound Healing. *Advances in Wound Care* (New Rochelle). 2014; 3(2): 184–201. doi: <https://doi.org/10.1089/wound.2013.0442>]. Электрические сигналы со здоровой эпителиальной ткани, воспаленной эпителиальной

ткани, а также опухолевой ткани значительно отличаются [Levin M, Pezzulo G, Finkelstein JM. Endogenous Bioelectric Signaling Networks: Exploiting Voltage Gradients for Control of Growth and Form. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2017; 19(1): 353–387, <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071114-040647>]. Диагностические возможности медицинских устройств, с помощью которых проводятся сравнительные измерения электрических параметров с поверхности эпителиальных тканей, основаны на вышеописанных электрофизиологических явлениях. Полученные значения электрических сигналов позволяют выявлять воспалительные процессы, а также цервикальную интраэпителиальную неоплазию, в том числе предраковую и раковую, непосредственно во время гинекологического обследования.

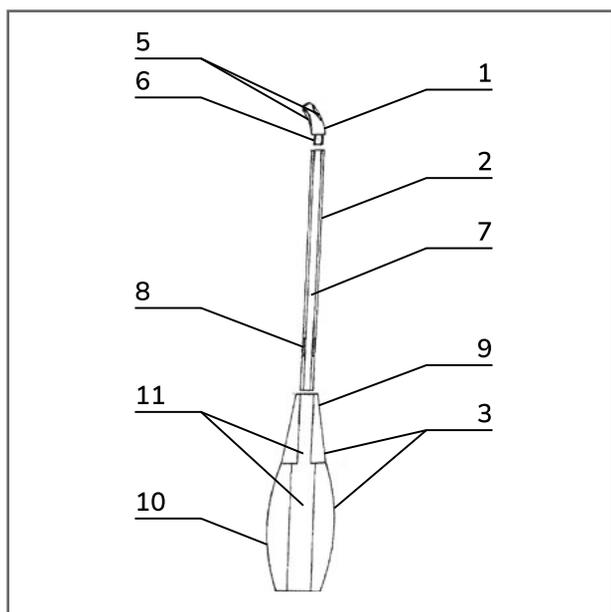
Аналоги устройства неизвестны.

### Предполагаемый интерес для внедрения

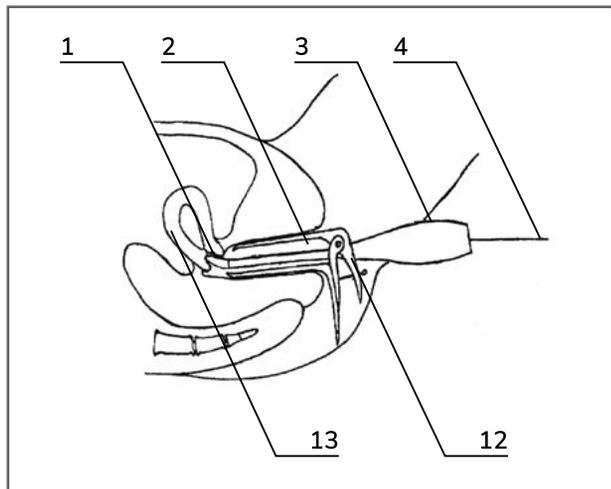
Представляет интерес для клинической медицины, а именно для гинекологии и онкологии. Экономический эффект — косвенный, связан с повышением эффективности раннего выявления предраковых и злокачественных изменений шейки матки.



1



2



3

На фигурах, представляющих настоящую полезную модель, имеются следующие обозначения ее составных частей и элементов:

- 1 – датчик;
- 2 – стержень;
- 3 – рукоять;
- 4 – электрический провод;
- 5 – продольные насечки датчика;
- 6 – наружная винтовая резьба датчика для соединения с дистальным концом стержня;
- 7 – внутренний канал стержня;
- 8 – внешняя резьба стержня для соединения с рукоятью;
- 9 – дистальный компонент рукояти;
- 10 – проксимальный компонент рукояти;
- 11 – внутренний канал рукояти;
- 12 – гинекологическое зеркало с фиксатором;
- 13 – шейка матки ■

## Запрос на индустриальное партнерство

На текущем этапе необходимость в индустриальном партнере и инвестициях связана с промышленным изготовлением опытного образца для проведения испытаний и приобретения приборов, которые способны эффективно проводить замеры электрических сигналов шейки матки.

**1.** Фигура 1 представляет собой настоящую полезную модель в продольном сечении в собранном рабочем состоянии.

**2.** Фигура 2 представляет собой настоящую полезную модель в продольном сечении в нерабочем, разъединенном на составные части состоянии.

**3.** Фигура 3 представляет собой основной вариант использования настоящей полезной модели.

# ТЕХНОЛОГИЯ МОБИЛЬНОГО СОЦИАЛЬНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «МОСТ»



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

## Огарков Олег Борисович

главный врач, к.м.н., тел.: +7-964-225-5258,  
obogarkov@sbamsr.irk.ru



Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница»

## Кощеев Михаил Ефимович

главный врач, к.м.н., тел. +7-395-226-5050,  
guzioptd@rambler.ru



Факультет инфекционных болезней медицинской школы университета Вирджинии (UVA), США

## Скотт Хейселл

профессор медицины Факультета Инфекционных болезней и Международного Здоровья Университета Вирджинии, США (UVA), skh8r@hscmail.mcc.virginia.edu

В рамках двух международных проектов РФ-ФИ-НИЗ (США) №№ 17-54-30020 и 13-04-91445 в 2013-2014, 2017-2019 совместно с Медицинской школой Университета Вирджинии, США (UVA) сотрудниками ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ разработана и внедрена в практическое здравоохранение на базе Иркутской областной клинической туберкулезной больницы (ИОКТБ) технология мобильного здравоохранения (e-health), получившая название «МОСТ». В рамках осуществленных проектов врачи и ученые из Вирджинии и Иркутска адаптировали e-health технологии, получившие развитие в США, к реалиям Восточной Сибири.



1

1. Совещание по проекту в Кибонгото, Танзания, 2017 год.



Огарков О. Б.



Кощеев М. Е.



Хейселл Скотт

### МЕДИКАМЕНТЫ ВИЧ



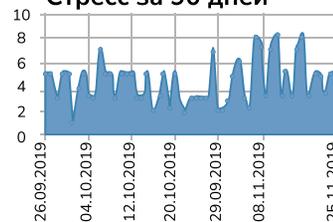
### МЕДИКАМЕНТЫ ТБ



### Настроение за 90 дней



### Стресс за 90 дней

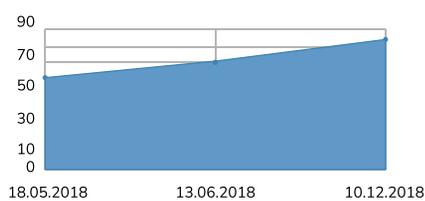


**Полное имя**  
**Присоединился** 27 июня 2018, 15:59  
**Номер в проекте** 0015  
**Версия приложения** 3.0.10  
**Устройство** android 24 (Dexp Ixion M750)  
**Последний вход в систему** 24 марта 2019, 17:15

### Настроение за 90 дней



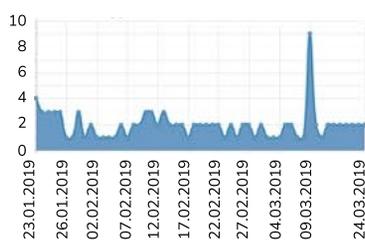
### Количество CD4



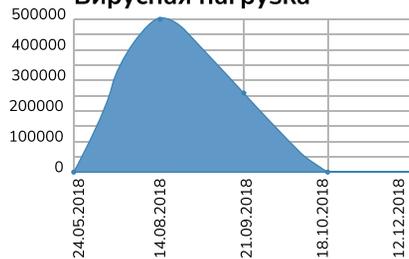
### МЕДИКАМЕНТЫ ВИЧ



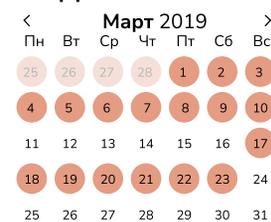
### Стресс за 90 дней



### Вирусная нагрузка



### МЕДИКАМЕНТЫ ТБ





2

В качестве субъектов интервенции, т. е. воздействия, направленного на увеличение приверженности к лечению со стороны больных, выбирались наиболее социально дезадаптированные группы пациентов. В большинстве случаев это были больные туберкулезом с ВИЧ-положительным статусом, имеющие склонность к употреблению наркотических веществ в анамнезе. Платформа «МОСТ», представляющая собой пакет программ, базирующийся на сервере ИОКТБ, позволяет создать неформальное анонимное онлайн-сообщество из больных и клинических специалистов (врачей, психологов, медсестер и т. д.). На мобильных телефонах участников устанавливается специальный софт, позволяющий участвовать в диалогах, получать консультации врачей и результаты анализов в закрытом режиме, вести мониторинг настроения (график доступен для врачей).

За период с 2014 года более 4500 человек приняли участие в проекте со стороны больных туберкулезом. Около 1500 человек в рамках проекта получили назначение на антиретровирусную терапию и вели мониторинг лечения ВИЧ и туберкулеза более 6 месяцев подряд. Основное преимущество внедренной технологии заключается в возможности вести мониторинг лечения больных после выписки из стационара, через 6 и более месяцев после окончания лечения ■

**Разработанная инклюзивная технология мобильного здравоохранения «МОСТ» зарекомендовала себя на территории Иркутской области при лечении туберкулеза и ВИЧ и готова к внедрению при других заболеваниях и/или на других территориях страны.**

---

2. Конференция в Вашингтоне, 2019 год.

# ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОВЫШЕНИЯ МОТИВАЦИИ К ЛЕЧЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ



ФГБНУ «Федеральный  
исследовательский центр  
фундаментальной и трансляционной  
медицины», г. Новосибирск, Россия



ФГБОУ ВО «Новосибирский  
государственный медицинский  
университет» Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации, г. Новосибирск, Россия

## **Пинхасов Борис Борисович**

д.м.н., в.н.с. лаборатории эндокринологии,  
тел. +7-913-938-9586, bbpinkhasov@frctfm.ru

## **Горелкин Алексей Геннадьевич**

к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья  
и здравоохранения (лечебного факультета)

## **Селятицкая Вера Георгиевна**

д.б.н., профессор, заведующий лабораторией  
эндокринологии, skh8r@hscmail.mcc.virginia.edu



Пинхасов Б. Б.

Начавшаяся в конце XX века в индустриально развитых обществах эпидемия ожирения захватывает сегодня и развивающиеся страны. Ожирение относится к хроническим рецидивирующим заболеваниям, в силу чего требует длительного наблюдения и лечения, а также является фактором риска развития хронических неинфекционных заболеваний и коморбидной отягощенности пациентов. Лечебно-профилактические мероприятия, направленные на сдерживание роста распространенности ожирения, пока оказываются малоэффективными, поскольку всего лишь 5–10 % пациентов удерживают достигнутую в ходе лечения массу тела в течение 2 лет. В реальной клинической практике бо-

лее половины пациентов с ожирением прекращают придерживаться рекомендованной диеты, физических нагрузок и приема лекарственных препаратов в отсутствие диспансерного наблюдения за ними в течение 3–4 месяцев от начала лечения. Несмотря на понимание и выполнение простых на первый взгляд рекомендаций, используемых в лечении ожирения и связанных с ограничением питания и повышением двигательной активности, человеку зачастую трудно найти действенные мотивирующие стимулы к их длительному соблюдению и изменению сложившегося образа жизни. В связи с этим повышение и поддержание мотивации к лечению ожирения имеет чрезвычайно важное значение.

В качестве мотивационного стимула нами был выбран показатель, отражающий биологический возраст (БВ) человека. БВ является интегральным показателем, отражающим индивидуальную для каждого человека скорость старения. Определение БВ преимущественно основано на оценке изменения ряда параметров, используемых в качестве биомаркеров, отражающих возрастные изменения в сравнении с паспортным возрастом. Биомаркерами могут выступать иммунологические, функциональные, биохимические, анатомические показатели, психоэмоциональные характеристики, химические реакции, в которые вовлечены метаболиты, показатели, отражающие окислительный стресс, эпигенетические изменения. В представленном материале БВ рассчитывали на основании измерения показателей, отражающих количество и топографию жировой ткани в организме человека (Горелкин А. Г., Пинхасов Б. Б. Способ определения биологического возраста человека и скорости старения. Патент РФ № 2387374, 27.04.2010. Бюл. № 12).

Актуальность выбора данного способа оценки БВ обусловлена следующими причинами. Количество и распределение жировой ткани в организме человека ассоциировано с процессом старения; многочисленными широкомасштабными исследованиями показана связь ожирения с риском развития сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний; оцениваемые показатели и их динамика являются важными маркерами в лечении ожирения. БВ является показателем, отражающим процесс старения на индивидуальном уровне, поэтому для человека, заботящегося о состоянии собственного здоровья, он является сильным мотивационным стимулом, побуждающим к коррекции массы тела, ведению здорового образа жизни и т.д.

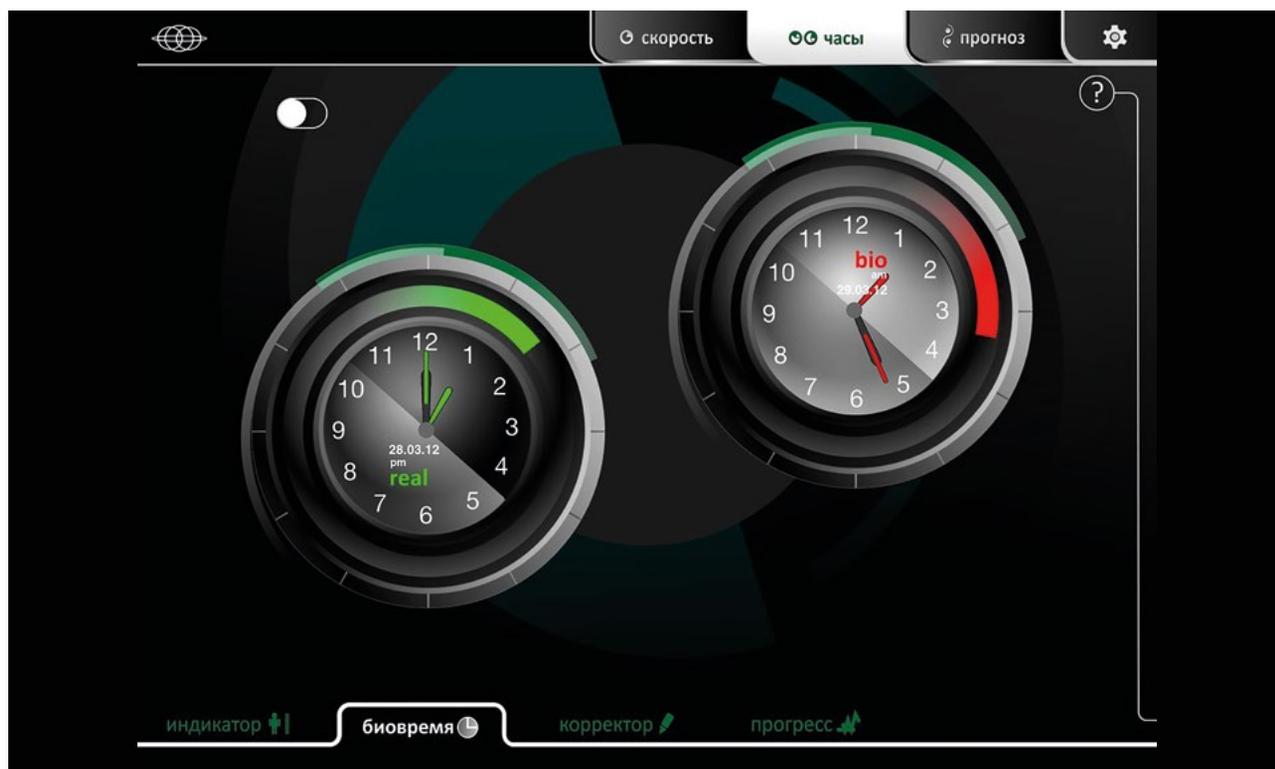
**Цель работы** — разработка информационных технологий для создания и поддержания мотивационного стимула путем его визуализации для повышения эффективности лечения ожирения.

**Результаты.** Ранее нами был разработан «Способ формирования мотивации к оздоровлению», на который получен патент РФ (Горелкин А. Г., Пинхасов Б. Б. Способ формирования мотивации к оздоровлению. Патент РФ № 2506887, 27.04.2010. Бюл. № 5.). На основании указанного способа была предложена информационная технология повышения мотивации к лече-

нию ожирения. Суть способа заключается в том, что пользователь исходно и на протяжении выполнения курса лечебно-оздоровительных мероприятий, проводя измерения ряда показателей, оценивает состояние своего организма. Далее с использованием программно-информационного комплекса это состояние визуализируется в виде динамического образа, моделирующего отсчет индивидуального БВ в сравнении с отсчетом астрономического времени, корреспондирующего эталонное (должное) состояние организма.

Для оценки состояния организма выбирают один или несколько наиболее специфических и/или чувствительных и/или физиологических и/или доступных функциональных и/или морфологических показателей, на основании которых определяют коэффициент индивидуального БВ (КИВ) с точностью не менее 1/100 по формуле:  $КИВ = (ТОП1/ДОП1 + ТОП2/ДОП2 + \dots + ТОПn/ДОПn) / n$ ; где ТОП1, ТОП 2... ТОПn — текущие значения оцениваемых показателей (1,2...n); ДОП — должные (нормативные) значения оцениваемых показателей (1,2...n), соответствующие возрастной норме или установленным целевым значениям, n — число показателей.

С использованием программно-информационного комплекса, включающего устройства ввода/вывода и хранения информации, процессор, генератор опорной частоты со счетчиком-делителем, программным образом генерируют не менее двух каналов отсчета астрономического времени, во втором из которых реализуют отсчет индивидуального БВ путем изменения коэффициента деления счетчика-делителя на величину КИВ. На экране программно-информационного комплекса предъявляют пользователю мотивационный стимул в виде отображения двух аналогичных часовых циферблатов, различающихся по маркировке. На одном часовом циферблате, функционально сопряженном с первым каналом, отражается отсчет реального астрономического времени, а на втором, сопряженном со вторым каналом, отражается отсчет времени с учетом поправки на величину КИВ (Рис. 2а). Возможен и иной вариант, а именно в виде одного часового циферблата с удвоенным числом стрелок (секундных, минутных и часовых) различающихся по маркировке и отсчитывающих астрономическое время в реальном режиме и биологическое время с учетом поправки на величину КИВ (Рис. 2б).



2

а

Необходимость проведения оздоровительных мероприятий оценивают по выраженности рассогласования отсчета индивидуального биологического времени с отсчетом астрономического времени, корреспондирующего оптимальному состоянию здоровья при величине КИВ в пределах от 0,95 до 1,05. Программным способом обеспечивают хранение последовательно определяемых значений КИВ, а также возможность визуализации соответствующих им динамических образов отсчета индивидуального биологического времени в сравнении как между собой, так и с астрономическим временем, с определенной периодичностью или по запросу пользователя в процессе лечения (Рис. 2). Эффективность оздоровительных мероприятий оценивают по уменьшению рассогласования отсчета индивидуального биологического времени с астрономическим временем, в том числе при визуальном сравнении скорости течения биологического времени до и после этих оздоровительных мероприятий.

Вышеизложенный подход был реализован в программно-информационном комплексе, в котором в качестве КИВ использовали коэффициент скорости старения (КСС), рассчитываемый по способу определения БВ человека и скорости старения. Кроме того, в зависимо-

сти от величины КСС на рискометрической шкале указывается риск развития тех или иных заболеваний и/или нарушений, связанных как с ускорением скорости старения (накопление избыточного количества жировой ткани и развитие метаболических нарушений), так и с избыточным замедлением скорости старения.

В разработанной нами информационной технологии эффективность формирования мотивации к лечению ожирения и её поддержание достигаются путем повышения визуализации и информативности мотивационного стимула, а именно:

- за счет повышения персонализации формирования мотивационного стимула, возможности широкого выбора способа оценки функционального и морфологического состояния организма пользователя;
- повышением степени осмысления и психоэмоционального обобщения мотивационного стимула за счет соотнесения более динамического понятия о течении биологического времени относительно более статичного понятия о биологическом возрасте;



2

6

- повышением наглядности и визуализации мотивационного стимула путем представления его в виде наглядной динамической системы сравнения скорости течения персонализированного биологического времени относительно скорости течения астрономического времени;
- установлением референсной зоны, отражающей оптимальные значения параметра КИВ (от 0,95 до 1,05), используемого в качестве критерия, отражающего необходимость начала (или продолжения) выполнения оздоровительных мероприятий с целью приближения к цели и эффективности проводимых мероприятий.

Повышение удобства и оперативности доступа пользователя к устройству способствует росту эффективности ремотивации к продолжению выполнения оздоровительных мероприятий за счет увеличения числа возможных обращений пользователя к мотивационному стимулу за счет возможности реализации информационной технологии в различных информационных устройствах, таких как электронные часы, смартфон, мобильный телефон, персональный компьютер (ноутбук, планшетный (iPad) и т.п.), шагомер, весы и иные гаджеты, в которых может быть реализовано моделирование и предъявление динамического образа хода времени. Техническая возможность реализации способа определяется использованием известной и технически разработанной стандартной аппаратной базы, обеспечивающей отсчет временных интервалов.



3

### Заключение.

Разработана информационная технология для оздоровительно-профилактических программ, включая лечение ожирения, эффект которой достигается за счет возможности формирования динамического мотивирующего стимула, отражающего скорость течения индивидуального биологического времени на основании измерения антропометрических показателей, доступных для измерения непосредственно самим пользователем. Доступность способа определяется возможностью его реализации в самых распространенных мобильных (портативных) бытовых и информационных устройствах.

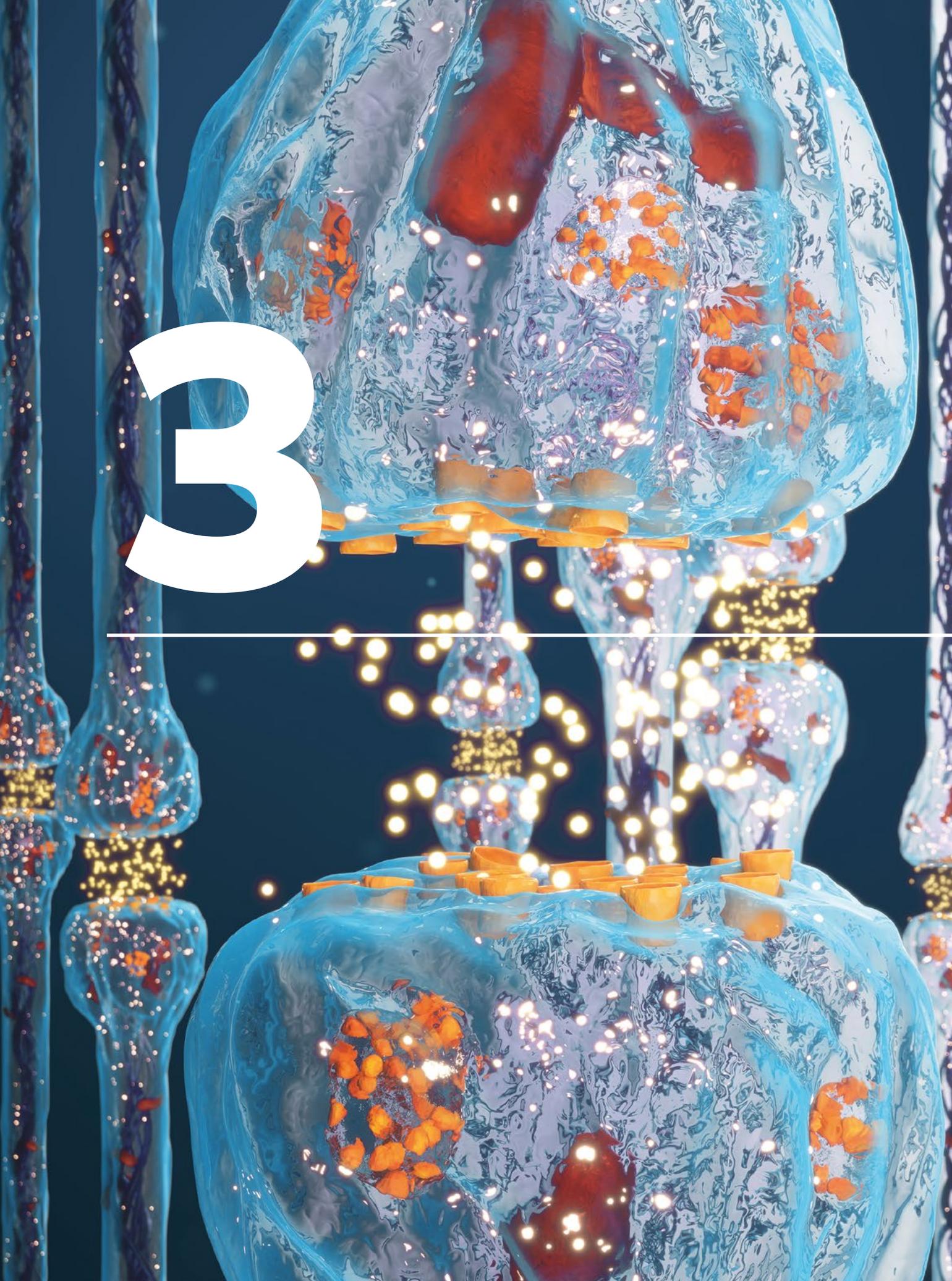
Следующей задачей при практической реализации предложенной информационной технологии предполагается проведение клинических исследований для оценки эффективности подобного мотивационного стимулирования в сопоставлении с динамикой мотивационной устойчивости на оздоровление ■

**2а.** Скорость течения астрономического и биологического возраста на 2 циферблатах (часы).

**2б.** Скорость течения астрономического и биологического возраста на 1 циферблате (секунды).

**3.** Динамика скорости течения астрономического и биологического возраста (секунды) в процессе лечения.

3



# ОНКОЛОГИЯ

48

Разработка таргетных радионуклидных препаратов на основе различных альтернативных каркасных белков для диагностики HER2-позитивного рака молочной железы

52

Препараты и методы ранней диагностики и мониторинга противоопухолевой терапии рака легкого и глиобластомы

54

Синтетические аналоги природных соединений как усилители противоопухолевых химиопрепаратов

# РАЗРАБОТКА ТАРГЕТНЫХ РАДИОНУКЛИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

## НА ОСНОВЕ РАЗЛИЧНЫХ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ КАРКАСНЫХ БЕЛКОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск

### Брагина Ольга Дмитриевна

д.м.н., старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии ТНИМЦ, старший научный сотрудник НИЦ «Онкотераностика» ТПУ тел. +7-962-776-1423, bragina\_od@mail.ru

### Чернов Владимир Иванович

профессор, руководитель отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии ТНИМЦ, ведущий научный сотрудник НИЦ «Онкотераностика» ТПУ тел. +7-903-952-0451, chernov@tnimc.ru



Чернов Владимир Иванович

Одной из наиболее изучаемых мишеней в современной онкологической практике является рецептор эпидермального фактора роста HER2/neu, гиперэкспрессия которого отмечается у 15-20 % пациенток с раком молочной железы. Он ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и агрессивным течением заболевания и требует назначения специфической таргетной терапии. Избирательность таргетной терапии диктует необходимость персонализированного отбора больных. Стандартные же методики по оценке статуса HER2/neu (иммуногистохимическое исследование и флуорисцентная гибри-

дизация in situ) являются инвазивными и имеют существенные недостатки, что требует разработки и внедрения дополнительных диагностических методов.

В последние годы для выявления злокачественных новообразований активно исследуются таргетные радионуклидные методы, при этом диагностические радиофармпрепараты относятся к группам с применением радионуклидов для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) ( $\gamma$ -излучатели с энергией в пределах 100–200 кэВ и периодами по-

лураспада от нескольких минут до нескольких суток) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) ( $\beta^+$ -излучатели с периодами полураспада от нескольких секунд до нескольких часов). Преимуществами таргетной радионуклидной визуализации по сравнению со стандартными методами диагностики являются:

- неинвазивный характер с возможностью проведения повторных исследований;
- оценка экспрессии маркера в динамике на фоне проводимого лечения;
- одномоментная визуализация всего тела больного с оценкой первичной опухоли и метастатических очагов, а также изучение их молекулярных характеристик;
- совершенствование диагностического оборудования и разработка аппаратов, сочетающих модули для радионуклидных исследований и модули для анатомической визуализации выявленных метастатических очагов (компьютерная томография и магнитно-резонансная томография).

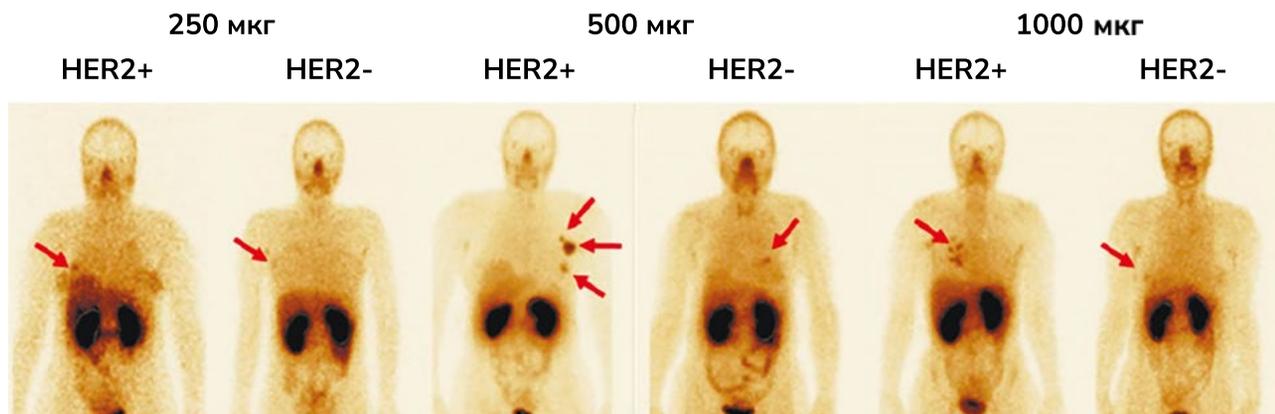
В настоящее время благодаря стремительному развитию методов генной инженерии в качестве нацеливающего модуля большую популярность приобретает новый класс таргетных молекул, получивших название «альтернативные каркасные белки» (АКБ) или «скаффолды» (scaffolds), которые отвечают всем требованиям для оптимальной доставки радионуклида к опухолевым клеткам. К основным преимуществам данных конструкций относятся:

- значительно меньшие размеры по сравнению со стандартным антителом, что увеличивает проникновение вещества в опухоль;
- стабильная структура;
- дополнительная функционализация и экспрессия в бактериальной системе, обеспечивающие низкие затраты на производство;
- высокая термостабильность, способствующая длительному хранению препарата при комнатной температуре;
- возможность прямого химического синтеза.



Брагина Ольга Дмитриевна

В рамках гранта Министерства науки и высшего образования (соглашение № 075–15–2019–1925) по теме «Разработка таргетных молекул на основе каркасных белков для диагностики и терапии злокачественных новообразований: тераностический подход» в отделении радионуклидной диагностики совместно с Томским политехническим институтом, Институтом биорганической химии (г. Москва) и Уппсальским университетом (г. Уппсала, Швеция) был проведен ряд доклинических и клинических исследований, направленных на разработку таргетных конъюгатов для радионуклидной визуализации и терапии злокачественных опухолей. Результатами выполненных к настоящему моменту исследований явилась разработка линейки потенциальных радиофармпрепаратов, способных персонифицировать лечение злокачественных образований и, соответственно, сделать его более эффективным. Все разработанные радиофармпрепараты не имеют аналогов в мировой практике и существенно превосходят другие препараты, созданные с той же целью.



3

Наиболее важными результатами выполненных исследований являются данные первых фаз клинических испытаний двух радиофармацевтических препаратов на основе меченых технецием-99m каркасных белков DARPInG3 и ADAPT6 у больных раком молочной железы. Проведенный анализ продемонстрировал безопасность, хорошую переносимость и низкую дозовую нагрузку обоих соединений. Особое значение при использовании данных радиофармпрепаратов имела возможность четкой визуализации экспрессии рецептора HER2 методом ОФЭКТ и дифференцирования HER2-положительных и HER2-отрицательных опухолей молочной железы. При этом контраст при визуализации, который обеспечивали разработанные радиофармпрепараты через 2–4 часа после инъекции, был намного выше, чем контраст, обеспечиваемый моноклональными антителами, мечеными <sup>89</sup>Zr, через 5 дней после инъекции (рис. 1). Это создает предпосылки для использования этих новых радиофармпрепаратов для отбора пациентов для получения анти-HER2-терапии.

Область применения: одномоментная оценка распространенности опухолевого процесса (первичная опухоль, регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы и ткани) у больных раком молочной железы с определением молекулярных характеристик выявленных опухолевых очагов; персонализация подхода к выбору системного лечения у больных раком молочной железы.

Разработка представляет интерес для медицинских учреждений онкологического профиля и подразделений радионуклидной диагностики.

**Запрос на индустриальное партнерство:**

**Регистрация радиофармацевтического лекарственного средства и организация его производства.**

**На основании выполненных исследований получены следующие патенты:**

Пат. 2757960 Российская Федерация. Способ прогнозирования статуса рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu в метастатических лимфатических узлах у больных раком молочной железы / Брагина О. Д. и соавт. — Опубл. 25.10.2021.

Пат. 2720801 Российская Федерация. Способ радионуклидной диагностики рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu / Брагина О. Д. и соавт. — Опубл. 13.05.2020.

Пат. 2737996 Российская Федерация. Способ оценки динамики неоадьювантной системной терапии рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu / Брагина О. Д. и соавт. — Опубл. 07.12.2020.

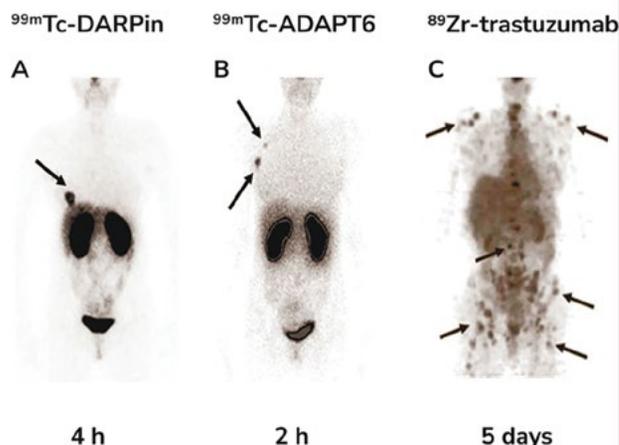
Пат. 2739107 Российская Федерация. Способ диагностики рака желудка с гиперэкспрессией HER2/neu / Брагина О. Д. и соавт. — Опубл. 07.12.2020.

Пат. 2702294 Российская Федерация. Способ радионуклидной диагностики операбельного рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu / Брагина О. Д. и соавт. — Опубл. 18.01.2019.

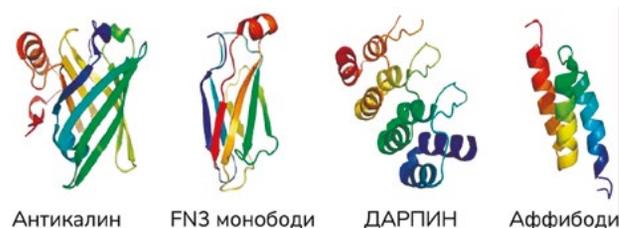
Пат. 2700109 Российская Федерация. Способ радионуклидной диагностики вторичной отечно-инфильтративной формы рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu с использованием рекомбинантных адресных молекул DARPin9\_29 / Брагина О. Д. и соавт. — Опубл. 12.09.2019.

Пат. 2655965 Российская Федерация. Способ получения комплекса технеция-99m с модифицированными специфичными мини-антителами для диагностики онкологических заболеваний с гиперэкспрессией HER2/neu / Юсубов М. С. и соавт. — Опубл. 30.05.2018.

Пат. 2684289 Российская Федерация. Способ получения комплекса технеция-99m с рекомбинантными адресными молекулами белковой природы для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний с гиперэкспрессией HER-2/neu / Чернов В. И. и соавт. — Опубл. 05.04.2019 ■



5



6

**3.** Передняя проекция планарной скintiграфии больных раком молочной железы с положительной и отрицательной экспрессией HER2/neu через 2 часа после инъекции 250, 500 и 1000 мкг препарата «99mTc-ADAPT6» (стрелками указана опухоль молочной железы).

**4.** Передняя проекция планарной скintiграфии больных раком молочной железы с положительной и отрицательной экспрессией HER2/neu через 4 часа после инъекции 1000, 2000 и 3000 мкг препарата «99mTc-DARPinG3» (стрелками указана опухоль молочной железы).

**5.** Визуализация экспрессии HER2 при раке молочной железы с использованием DARPin G3 [Bragina et al. J Nucl Med. 2021 Aug 12; jnumed.121. 262542.], ADAPT6 [Bragina et al. J Nucl Med. 2021;62:493–499] и моноклонального антитела трастузумаба [Dijkers et al. Clin Pharmacol Ther. 2010; 87: 586–92].

**6.** Схематичное изображение ряда альтернативных каркасных белков.

# ПРЕПАРАТЫ И МЕТОДЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО И ГЛИОБЛАСТОМЫ



ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

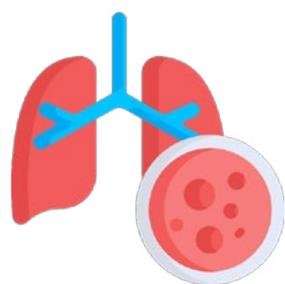
## Кичкайло Анна Сергеевна

руководитель лаборатории биомолекулярных и медицинских технологий, заведующая лабораторией цифровых управляемых лекарств и тераностики  
ФИЦ КНЦ СО РАН, д.б.н., тел. +7-903-923-8402, annazamay@yandex.ru

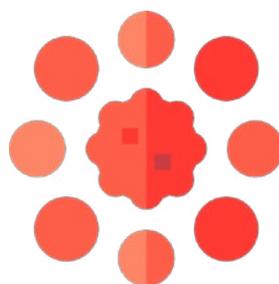
Перспективы лечения онкологических заболеваний зависят от ранней диагностики, позволяющей выявлять начальные стадии патологических процессов. Несмотря на разнообразие существующих методов диагностики, основная масса злокачественных новообразований выявляется на поздних стадиях, когда исход лечения уже неблагоприятен. Ученые лаборатории БиоМет КрасГМУ (руководитель д.б.н. А. С. Кичкайло) разработали метод ранней диагностики рака легкого и глиобластомы головного мозга,

основанный на уникальном свойстве искусственных антител (аптамеров) селективно связываться с целевыми клетками. Аптамеры — это синтетические олигонуклеотиды, они химически стабильны, неиммуногенны и нетоксичны. Малые размеры этих молекул позволяют им эффективно проникать в любые органы и ткани, поэтому их можно подобрать к любой мишени. Аптамеры получают с помощью технологии SELEX, позволяющей осуществлять направленный отбор РНК- или ДНК-аптамеров с заданной аффинностью и селективностью.

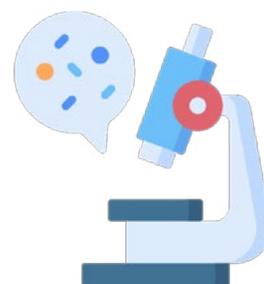
Командой лаборатории БиоМет КрасГМУ совместно с исследовательской группой доктора Максима Березовского лаборатории биоаналитики и молекулярных взаимодействий департамента химии Университета Оттавы (Канада) получены аптамеры к ткани рака легкого человека, которые позволяют идентифицировать клетки и продукты распада опухоли в клинических образцах. Также разработана оптическая тест-система для выявления циркулирующих опухолевых клеток в интактной крови.



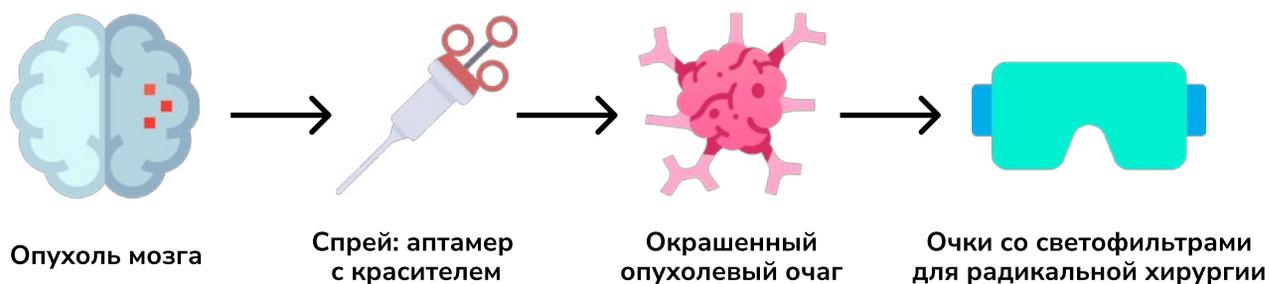
Опухоль легкого



Определение типа опухоли на срезе ткани



Флуоресцентная детекция



**Коллективом авторов зарегистрировано семь патентов, опубликовано более 120 научных статей по теме исследования, из которых 17 за последние пять лет, в том числе 5 в 2020 году в журналах первого квартала (Q1) международной базы данных Scopus и WOS (Molecular Therapy — Nucleic Acids. Biomedicines Cancers).**

В настоящее время ведутся работы по созданию способов идентификации белковых онкомаркеров в образцах плазмы пациентов с использованием методов электрохимии кругового дихроизма, плазмонного резонанса, иммунохроматографии с использованием коллоидного золота. Разрабатываются способы гистологического окрашивания срезов опухолевых тканей для флуоресцентной и световой микроскопии.

Получены ДНК-аптамеры к ткани глиобластомы, разрабатываются способы окрашивания опухолевых очагов для их визуализации во время операции. С использованием новой запатентованной технологии селекции аптамеров к определенным рецепторам методом конкурентного вытеснения проводится выбор аптамеров к нескольким популярным маркерам опухолевых клеток. Выбираются аптамеры, подходящие для диагностики рака молочной железы, глиобластомы, рака легкого, рака мочевого пузыря.

Спрей для интраоперационного контрастирования границ глиобластомы, разработанный учеными лаборатории БиоМет, позволит нейрохирургу уже через 1–3 минуты после его нанесения различать границы здоровой и опухолевой ткани, радикально удалять опухолевую ткань и контролировать качество оператив-

ного вмешательства, а также свести к минимуму ущерб здоровым тканям головного мозга.

В лаборатории проводятся работы по определению биомаркеров рака легкого человека, глиобластомы, хронического и острого лимфолейкозов. Планируются работы по идентификации биомаркеров лимфоидных тканей воспалительного и аллергического ринита, рака молочной железы, инфицированного панкреонекроза. Для всех перечисленных заболеваний разрабатываются не только аптамеры для экспресс-диагностики, но и подходы для адресной терапии с помощью аптаконструкций на основе аптамеров.

Данные разработки поддержаны грантом Министерства образования и науки Российской Федерации (2014), ФЦП мероприятие 1.2 «Проведение проблемно-ориентированных поисковых исследований и создание научно-технического задела по технологиям в области живых систем» (2011–2012), грантом Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине», Госзаданием от Минздрава РФ, РНФ (2014–2015 гг.) и Госзаданием Минздрава РФ, а также частными инвестициями ООО «ТОРИНС» и КБ «Искра» ■

# СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КАК УСИЛИТЕЛИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ



ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

## Лаврик Ольга Ивановна

заведующая лабораторией биоорганической химии ферментов Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, академик РАН, тел. +7-913-387-9754, lavrik@niboch.nsc.ru

ДНК всех живых организмов постоянно подвергается разнообразным воздействиям физической и химической природы, которые повреждают ее структуру. Ультрафиолетовый свет и мутагены окружающей среды создают объёмные повреждения ДНК, сильно меняющие геометрию этой молекулы. Рентгеновское излучение приводит к появлению двухцепочечных разрывов ДНК. Другим серьезным типом повреждений ДНК являются различные модификации азотистых оснований и разрывы цепей ДНК, вызванные алкилирующими агентами, например, противоопухолевыми препаратами, и эндогенными окислителями, то есть окислительным стрессом в результате процессов, идущих в самом организме. И наконец, случаются ошибки репликации, когда во вновь синтезируемую цепь нуклеиновой кислоты в ходе репликации встраивается ошибочное основание.

Все эти виды повреждений восстанавливаются специальными системами репарации (ремонта) ДНК, которые представляют собой сложные белковые ансамбли, специфические для повреждений определенных типов. Если в системе репарации ДНК нет дефектов, она эффективно удаляет любые повреждения. Нарушения

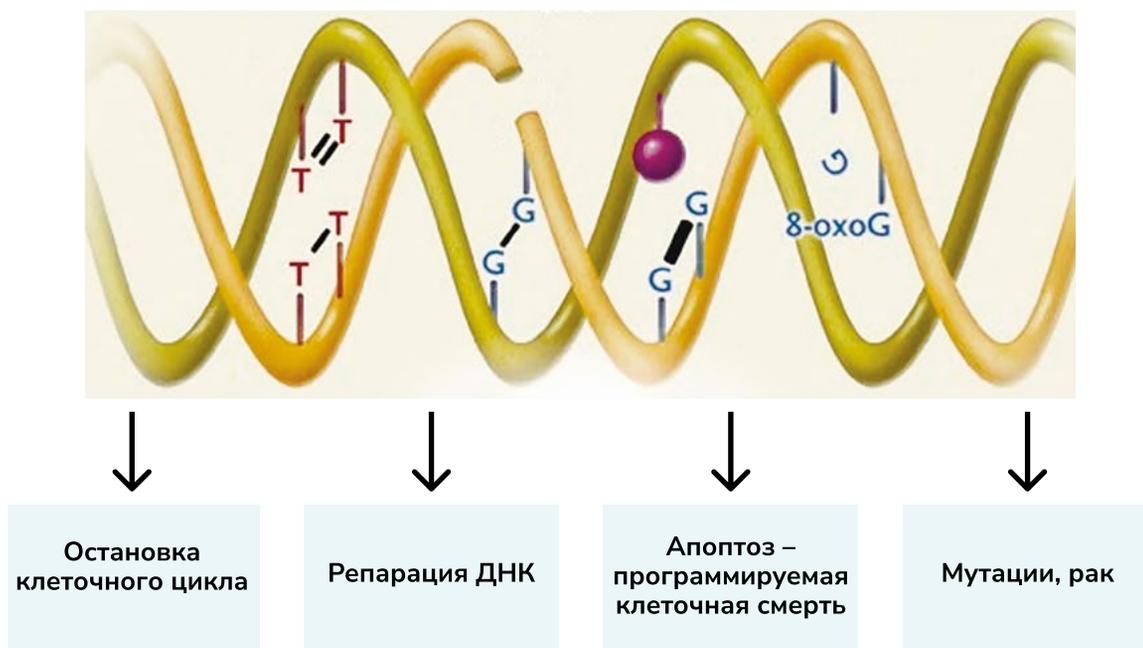


Лаврик Ольга Ивановна

в работе репарации ДНК приводят к тяжелым заболеваниям, в том числе к такому бичу современного человечества, как рак. Процесс старения также связан, в числе прочего, с недостаточной репарацией ДНК.

В то же время при лечении онкозаболеваний системы репарации ДНК из защитника жизненно важных процессов превращаются в противника и активно сопротивляются терапии онкозаболеваний. Большинство традиционных химиопрепаратов и лучевая терапия направлены на создание повреждений ДНК для остановки ее репликации, и в этом случае активная

## Поврежденная ДНК



### 1

репарация мешает лечению, нивелируя действие лекарств. Еще одна область, где слишком эффективная репарация ДНК может оказаться вредной, — это редактирование генома с помощью метода CRISPR/Cas, позволяющее вносить желаемые изменения в структуру ДНК, например, исправлять генетические нарушения.

В направлении подавления репарации ДНК в терапевтических целях работают многочисленные коллективы во всем мире, но следует признать, что успехи в создании ингибиторов систем репарации пока довольно ограничены. Так, одобрены для лечения разных видов рака пять ингибиторов регулятора репарации поли(АДФ-рибозо)полимеразы 1 (ПАРП1). Следует отметить, что их применение в терапевтической практике выявило много проблем и серьезных вопросов. Еще десятки соединений, ингибирующих другие ферменты репарации, находятся на доклинических и клинических испытаниях.

Одним из перспективных белков-мишеней для создания препаратов, подавляющих репарацию ДНК, является тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1). Этот фермент «чистит» концы ДНК в разрывах цепи от многих аддуктов (ковалентно присоединенных молекул к ДНК), которые об-

разуются как в результате нормальных клеточных процессов, так и под влиянием внешних факторов. Такие аддукты возникают, например, под действием химиопрепаратов топотекана и иринотекана, применяемых для лечения рака легких, кишечника, яичников и других органов. Эти химиопрепараты являются ингибиторами другого фермента, топоизомеразы 1 (Top1). Top1 управляет топологией ДНК, что необходимо при репликации (удвоении) и транскрипции (переносе генетической информации с ДНК на РНК). Для этого Top1 разрезает одну из цепей ДНК, ковалентно присоединяясь к 3'-концу разрыва цепи, проворачивает разрезанную цепь вокруг интактной для снятия торсионного напряжения и лигирует («зашивает») ДНК, восстанавливая ее целостность. Препараты топотекан и иринотекан связываются с ковалентным комплексом Top1/ДНК, препятствуя лигированию ДНК. Разрыв цепи ДНК токсичен для клетки и приводит к ее гибели, если его не починить. Tdp1 как раз и устраняет это повреждение, таким образом снижая эффективность проводимого лечения.

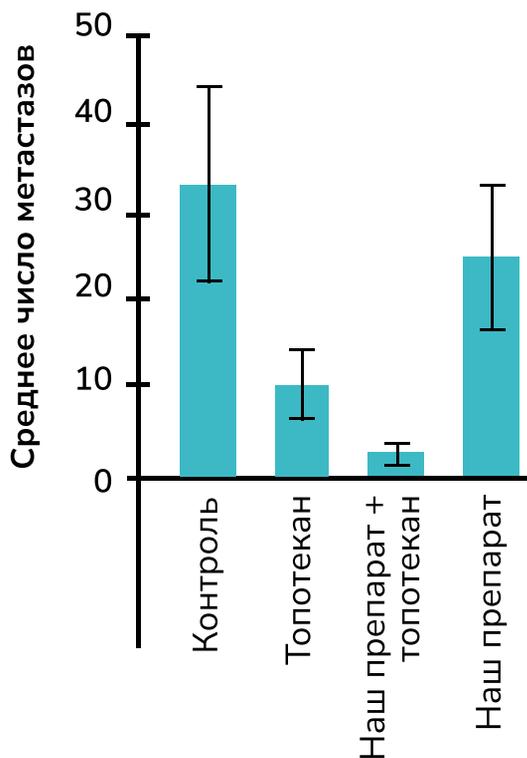
### 1. Клеточный ответ на повреждение ДНК.

Кроме такого «застрявшего» комплекса Top1/ДНК, Tdp1 может удалять из разрыва ДНК терминаторы синтеза ДНК, которые применяются для лечения вирусных инфекций, такие как ацикловир, азидотимидин, цитарабин и другие. Эти препараты представляют собой аналоги нуклеотидов, которые не очень «разборчивые» вирусные полимеразы принимают за нормальные субстраты и встраивают в растущую цепь ДНК, и на этом синтез вирусной ДНК прерывается. В 2013 году японо-американская группа ученых показала, что Tdp1 способна удалять и эти аддукты, мешая лечению таких заболеваний, как инфекция вирусом герпеса, ВИЧ-инфекция и вирусная лейкемия.

Кроме того, Tdp1 способна удалять и другие аддукты, образующиеся под действием разных противоопухолевых агентов, например блеомицина, этопозида или доксорубина, а также под действием ионизирующего излучения (лучевой терапии). Известно, что клетки, лишённые Tdp1, проявляют повышенную чувствительность к темозоломиду, что говорит об участии Tdp1 в развитии резистентности опухолей к темозоломиду и другим алкилирующим агентам.

Всё это вместе свидетельствует о важности поиска ингибиторов Tdp1 для создания сопровождающей терапии рака, способной повысить эффективность и/или снизить побочные эффекты основной терапии, а возможно, и бороться с резистентностью опухолей к химиопрепаратам.

В настоящее время систематические разработки ингибиторов Tdp1 как противоопухолевых препаратов проводятся двумя коллективами: группой молекулярной фармакологии Ива Помье (Yves Pommier) из Национального института рака (NCI) в США и нашим коллективом.



Влияние ингибитора Tdp1 на антиметастатический эффект топотекана на модели карциномы легких Льюис мышей

Группа Помье работает над созданием двойных ингибиторов Tdp1/Top1 или тройных Tdp1/Top1/Tdp2 (тирозил-ДНКфосфодиэстераза 2). В этих случаях на перевиваемых клетках обнаружен значительный цитотоксический эффект от ингибирования нескольких ферментов одной и той же молекулой. Эти соединения не обладают высокой эффективностью в отношении очищенного фермента Tdp1 (ингибирование фермента происходит микромолярными концентрациями соединений), но подавляют

На сегодняшний день не существует препаратов для лечения онкозаболеваний на основе ингибиторов Tdp1 — сенсibilизаторов опухолевых клеток к действию ингибиторов Top1. В Российской Федерации наш коллектив является единственным, ведущим разработку ингибиторов Tdp1. Фармкомпании таких разработок не ведут, рынок не занят.

рост опухолевых клеток в наномолярном диапазоне концентраций. Такая разница в эффективных концентрациях заставляет предполагать наличие дополнительных мишеней помимо исследованных. Предполагается, что такие соединения будут использоваться как полифункциональные монопрепараты. Эксперименты *in vivo* с этими соединениями не проводились, данных об их токсичности для животных нет. Кроме того, не совсем ясно, как будет производиться индивидуальный подбор дозы таких двойных и тройных ингибиторов пациентам с различным уровнем активности ферментов-мишеней.

Нами предложен другой подход: использовать нетоксичные ингибиторы Tdp1 для усиления действия известных препаратов в противоопухолевых «коктейлях». Эта работа проводится в течение восьми лет совместно с отделом медицинской химии, возглавляемым членом-корреспондентом РАН, д.х.н., профессором Н. Ф. Салахутдиновым, Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН (НИОХ СО РАН). Этот отдел имеет огромный опыт в получении потенциальных лекарств путем направленной модификации биологически активных природных соединений. За это время нами обнаружены несколько соединений, которые уменьшают размер первичной опухоли и снижают число метастазов *in vivo*.

Исследования на лабораторных животных проводятся совместно с группой к.б.н. Н. А. Поповой в ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН». Эти результаты привлекают внимание исследователей, занимающихся клиническими испытаниями, и врачей-онкологов, поскольку ингибиторами топоизомеразы 1 лечатся такие грозные и распространенные заболевания, как рак легких и рак кишечника. Увеличение эффективности этой терапии или устранение резистентности опухоли к ней могло бы спасти тысячи жизней. Так, по данным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена, в 2019 году в России впервые выявлено 65 тыс. больных раком толстой и прямой кишки, всего 398 тыс. больных, и 49 тыс. впервые выявленных больных раком легких, всего 145 тыс. Это только два диагноза, которые лечатся ингибиторами топоизомеразы 1, а значит, к ним могут быть применены и ингибиторы Tdp1. То есть речь идет о помощи более чем полумиллиону человек.

В основном соединения-лидеры представляют собой производные усниновой кислоты, вто-

## **Запрос на индустриальное партнерство:**

### **Участие в КНТП, покупка лицензии, инвестиции на ранних стадиях разработки технологии, партнерское соглашение + дорожная карта**

ричного метаболита лишайников, которая обладает широким спектром биологических активностей. В НИОХ СО РАН разработан простой и эффективный способ получения усниновой кислоты из отходов лесосеки и ряд методик по химической трансформации этого соединения, что обеспечивает стабильную базу для получения ее производных и позволяет развернуть научную программу по поиску новых лекарственных препаратов на ее основе. Одно из таких изобретений, касающееся препарата на основе усниновой кислоты ОЛ9-119, отмечено дипломом Федеральной службы по интеллектуальной собственности в номинации «100 ЛУЧШИХ ИЗОБРЕТЕНИЙ РОССИИ-2017». Соединение ОЛ9-119 частично прошло доклинические исследования как препарат для лечения рака легкого, показало значительный противоопухолевый и антиметастатический эффект, а также низкую токсичность.

Ожидаемый эффект применения таких соединений в комбинации с используемыми в клинике химиопрепаратами — повышение чувствительности опухолей к терапии, снижение числа и тяжести побочных эффектов.

Для успешного продвижения таких препаратов — сенсбилизаторов опухолей к действию известных химиопрепаратов на данном этапе требуется проведение доклинических испытаний, для которых по существу нашим коллективом уже создана очень успешная платформа ■

# 4

---



# МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

60

Инновационные методы  
повышения эффективности  
и безопасности лекарственных  
препаратов

64

Бикомпонентные наночастицы  
с высокой антибактериальной  
активностью

66

Комбинированные клеточные  
культуры для тестирования  
эффективности лекарственных  
средств на этапе доклинических  
испытаний

68

Препараты НИОХ СО РАН

# ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



Институт химии твердого тела и механохимии  
СО РАН, г. Новосибирск,  
ул. Кутателадзе, 18

## Киселев Олег Сергеевич

заместитель директора по инновационной деятельности,  
тел. +7-383-233-24-10\*1231, innovation@solid.nsc.ru

Разработка и внедрение инновационных лекарственных форм является приоритетной задачей фарминдустрии. В настоящее время около 25 % мирового объема продаж лекарственных средств занимают препараты с улучшенной системой доставки. Технологии адресной доставки лекарственных веществ (Drug Delivery) из всех направлений фармацевтики развиваются особенно быстро. Именно эти технологии могут позволить лекарственным препаратам работать как «волшебная пуля».

### Технология Drug Delivery позволяет повысить:

- клиническую эффективность за счет снижения побочных эффектов, определения новых показаний, улучшения терапии, повышения безопасности, эффективности и удобства применения;
- коммерческую эффективность за счет дифференциации продукта, создания конкурентных преимуществ, продления жизненного цикла лекарства на рынке.

### Экономические преимущества технологии:

- уменьшение стоимости и сроков разработки (до 2-4 лет);

- уменьшение финансовых рисков;
- уменьшение стоимости лечения;
- расширение рынка;
- возможность продолжения генерации доходов для производителей после истечения срока действия патента для оригинального действующего вещества.

Исследования, связанные с разработкой инновационных отечественных препаратов с использованием технологии Drug Delivery, показали, что эффективными носителями лекарственных молекул являются растительные вещества — глицирризиновая кислота и полисахарид арабиногалактан. Первое вещество выделяется из корней солодки — растения, широко распространенного на территории России. Второе вещество, водорастворимый полисахарид арабиногалактан, выделяют из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica*) и лиственницы Гмелина (*Larix Gmelinii*). Содержание арабиногалактана составляет около 10 % от веса сухой древесины и поэ-



тому по своей доступности он не имеет конкурентов среди природных и биосинтетических полисахаридов. В настоящее время субстанция арабиногалактана производится рядом предприятий России и используется в качестве биологически активной добавки к пище.

В ИХТТМ СО РАН разработаны уникальные механохимические методы синтеза супрамолекулярных систем, образующих в растворах комплексы/композиты типа «гость-хозяин» лекарственных молекул и водорастворимых полисахаридов, а также наноструктурированных неорганических частиц. Получаемые системы используются для адресной доставки лекарственных молекул к биологически чувствительным рецепторам организма. Это позволяет многократно снижать действующие дозы лекарств при сохранении терапевтической эффективности и уменьшать вероятность нежелательных побочных эффектов.

Механохимическая технология — это превращения твердых веществ под действием высоких давлений и деформаций в специальных мельницах-активаторах в конечный продукт. В механическом активаторе (Рис. 1) — мощном измельчительном аппарате — в процессе обработки с твердым веществом происходит ряд последовательных изменений: измельчение исходных частиц, их агрегация и затем смешение входящих в их состав веществ практически на молекулярном уровне. На последней стадии могут происходить химические превращения, изменения кристаллической структуры и т.д. Некоторые из этих процессов могут происходить только при механической активации вещества: например, образование композитных агрегатов из исходных частиц реагентов или твердых растворов веществ, разлагающихся при плавлении.



3

Традиционные жидкофазные технологии	Механофизическая твердофазная технология
Исходные вещества	
Плавление/ растворение	Механохимическая обработка смесей твердых веществ
Взаимодействия в жидкой фазе	Конечный продукт с высокой растворимостью и биодоступностью
Выделение: сушка, фильтрация, измельчение расплава	
Конечный продукт	

2

Использование твердофазной механохимической технологии позволяет значительно сократить технологический процесс и обладает рядом преимуществ (Рис. 2):

- отсутствие жидких фаз — расплавов, растворителей;
- уменьшение вероятности побочных химических процессов, связанных с термическим разложением или взаимодействием с растворителями;
- получение продукта в одну технологическую стадию механохимической обработки;
- возможность получения твердых дисперсий нерастворимых и термолабильных веществ;
- возможность получения твердых дисперсий веществ-реагентов;
- снижение энергозатрат.

**1.** Шаровая планетарная мельница — высокоэнергонапряженный механоактиватор, в котором в результате механического воздействия происходят химические реакции между твердыми веществами.

**2.** Сравнение традиционной и механохимической технологий производства лекарственных веществ.

**3.** Промышленное оборудование для производства быстрорастворимых порошков фармацевтического и пищевого назначения с помощью механохимических технологий.

Лекарственные вещества	Конъюгирующий агент	Результаты доклинических испытаний
Транквилизаторы: диазепины – сибазон, мезапам, азалептин	Арабиногалактан, гидроксид-этилкрахмал, пектин	Снижение действующих доз до 10 раз
Нестероидные противовоспалительные: ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин, бутадион, анальгин, нимесулид	Арабиногалактан, гидроксидэтилкрахмал, глицирризиновая кислота	Снижение действующих доз в 2-10 раз. Снижение токсических эффектов
Гипертензивные и антиаритмические: нифедипин, варфарин, амиодарон	Арабиногалактан, глицирризиновая кислота	Снижение действующих доз до 10-100 раз
Антиоксиданты, капилляропротекторы: кверцетин, дигидрокверцетин, куркумин	Арабиногалактан, фибрегам, глицирризиновая кислота	Увеличение капилляропротективного и противоопухолевого действия
Иммунодепрессанты: азатиоприн, циклоспорин	Гидроксидэтилкрахмал	Снижение действующих доз до 10 раз. Снижение токсических эффектов
Антибиотики: цефалоспорины 2-го и 3-го поколений	Декстраны, наноструктурированный кремнезем	Увеличение антимикробной активности в 2-20 раз. Пролонгация действия
Антигельминтики: албендазол, празиквантель, фенбендазол, никлозамид	Арабиногалактан, гидроксидэтилкрахмал, наноструктурированный кремнезем, глицирризиновая кислота	Увеличение антигельминтной активности в 5-15 раз. Снижение действующих доз
Статины: аторвастатин, симвастатин	Арабиногалактан, глицирризиновая кислота	Увеличение гипополипидемической активности в 2-3 раза

Эффективность разработанного подхода продемонстрирована на примерах различных групп лекарственных веществ.

Фармакологическая эффективность разработанных препаратов доказана совместными лабораторными и опытно-промышленными исследованиями ИХТТМ СО РАН с ИЦИГ СО РАН, НИОХ СО РАН, ИНЭОС РАН, ВНИИ ФПП РАН и др. По результатам исследований получено 30 отечественных и зарубежных патентов, опубликовано свыше 150 статей в российских и международных журналах.

Отметим, что впервые механохимический способ повышения растворимости был успешно

применен для аспирина. На основании механохимического способа получения композиций ацетилсалициловой кислоты с карбонатами щелочных металлов (Na, Ca, Mg) была разработана, а затем зарегистрирована в РФ и Республике Казахстан лекарственная субстанция быстрорастворимого аспирина и организовано его опытное производство. По сравнению с известными шипучими таблетками фирмы «Байер» он не вызывает раздражения слизистой оболочки желудка и отличается значительно (почти в 10 раз!) меньшим содержанием вспомогательных веществ, удобством приема, а самое главное, пониженной себестоимостью производства за счет упрощения технологии. Были созданы также опытные об-

разцы других лекарственных форм аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, частично проведены их доклинические и клинические испытания. По фармакологическому действию эти препараты не уступают известным препаратам «аспиринкардио» и «кардиомагнил», однако значительно дешевле в производстве. К сожалению, организовать массовое производство подобных препаратов пока не удастся. Основные причины – высокие административные барьеры при государственной регистрации лекарствен-

ных средств и лицензировании их производства.

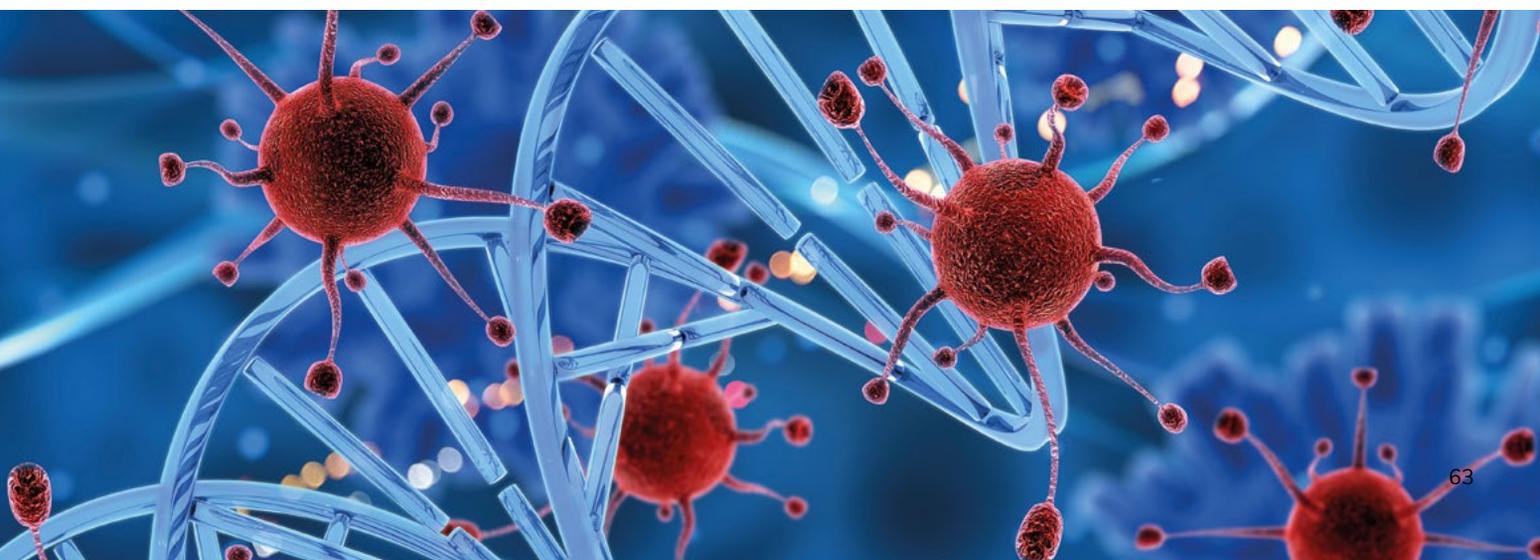
В ИХТТМ СО РАН в рамках Инжинирингового центра создан GMP-участок, соответствующий самым современным стандартам для выпуска лекарственных субстанций, разработано промышленное оборудование (рис. 3) для производства быстрорастворимых порошков фармацевтического и пищевого назначения с помощью механохимических технологий. Технологии получения защищены патентами РФ ■

### Личный комментарий разработчика:

«Сегодня фармацевтическая отрасль — один из драйверов инновационного развития экономики и здравоохранения. В рамках стратегии «Фарма-2030» стимулирование инноваций отвечает задаче развития прорывного научно-технологического потенциала. Для того чтобы все это стало возможным, необходимо на государственном уровне в рамках стратегии «Фарма-2030» обеспечить высокий уровень интеграционных связей между научной, образовательной и производственной инфраструктурами вне зависимости от формы их собственности и ведомственной принадлежности. Применение механохимической технологии получения супрамолекулярных комплексов позволит в короткие сроки создать широкий спектр отечественных лекарственных средств различного назначения. Таким образом, можно при относительно небольших затратах насытить рынок недорогими, но эффективно действующими фармацевтическими препаратами. Однако для их внедрения нужна как заинтересованность в новых препаратах самих производителей, так и государственная поддержка, в основе которой должна лежать забота о здоровье граждан своей страны».



Киселев  
Олег Сергеевич



# БИКОМПОНЕНТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ С ВЫСОКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (ИФПМ СО РАН)

## Лернер Марат Израильевич

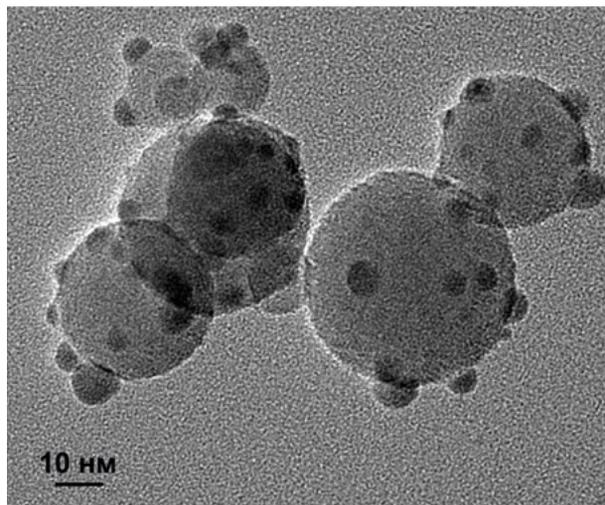
заведующий лабораторией физикохимии высокодисперсных материалов, д.т.н., тел. +7-913-820-9266, lerner@ispms.tsc.ru

В лабораториях физикохимии высокодисперсных материалов и нанобиоинженерии ИФПМ СО РАН разработана технология получения бикомпонентных наночастиц металлов и их соединений с широким спектром антимикробного действия, основанная на совместном электрическом взрыве двух проводников. Электрический взрыв проводников (ЭВП) позволяет в промышленном объеме синтезировать гетерогенные наночастицы со сложной морфологией типа «ядро-оболочка», «янус-наночастицы», а также частицы с полным или частичным растворением компонентов друг в друге. Метод позволяет регулировать микроструктуру и химический состав наночастиц средой взрыва, энергией, введенной в проводники, составом и геометрическими размерами диспергируемых проводников. Получаемые частицы в основном имеют сферическую форму, относительно узкую функцию распределения по размерам и средний размер 60-100 нм.

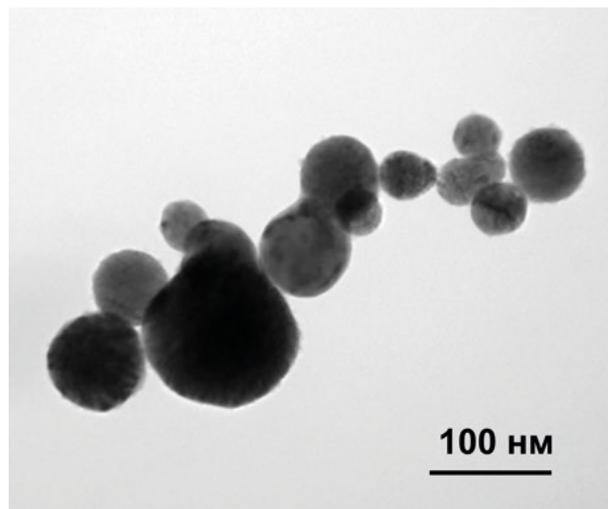
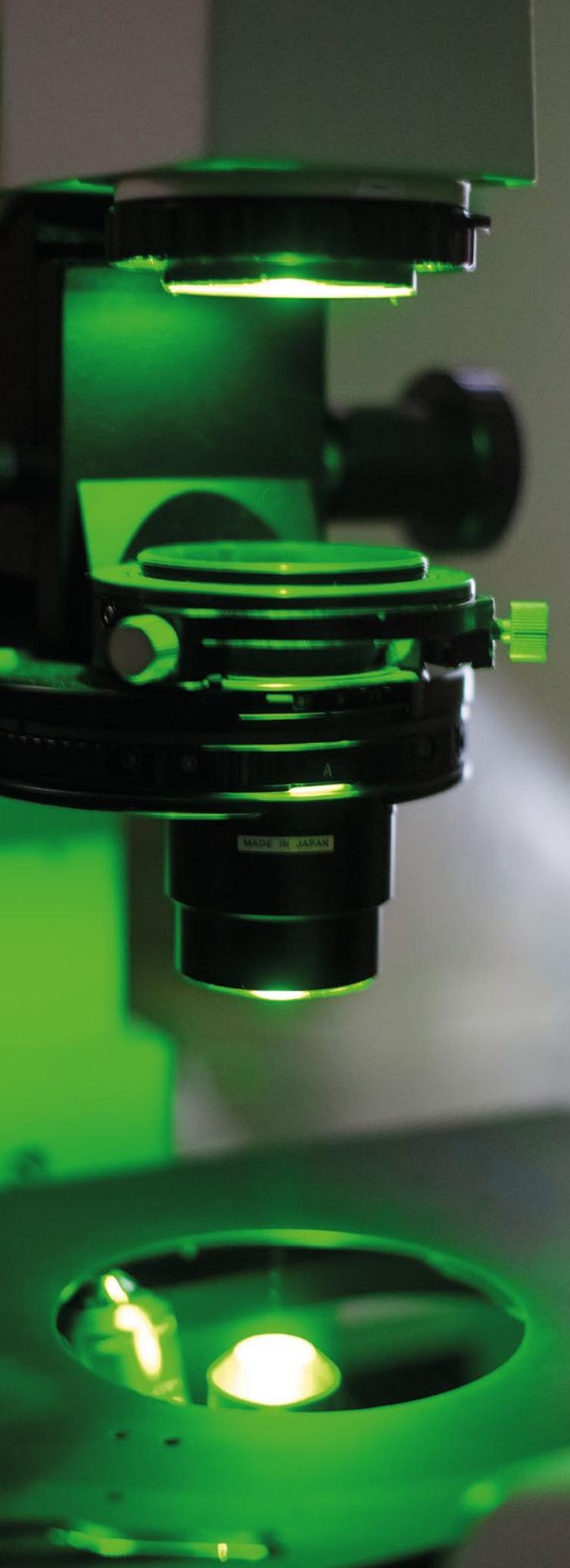
Как правило, для синтеза гетерогенных наночастиц наиболее широко применяются химические методы, основанные на последовательном осаждении металлов и их оксидов из солей соответствующих металлов. В большинстве случаев при химическом синтезе необходимо использование

шаблонов или стабилизаторов. Разработанная в ИФПМ СО РАН технология имеет ряд преимуществ: высокая производительность, возможность регулировать состав наночастиц, низкое содержание примесей, определяющееся составом исходных проводников. Соединение в наночастице фаз металлов, образующих гальванические пары Cu–Ag, Zn–Ag, Zn–Cu обеспечивает контролируемую скорость выделения ионов в биологические жидкости. У наночастиц на основе полупроводников ZnO–Ag, CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>–CuO и ZnO–CuO снижается энергия переноса электронов, что приводит к усилению фотохимической активности наночастиц и, как следствие, к росту антимикробной активности.

Бикомпонентные наночастицы на основе алюминия могут быть использованы в качестве прекурсоров для синтеза пористых наноструктур на основе AlOOH с иммобилизованными частицами металлов Ag, Cu, Zn. Мембранотропные свойства пористого AlOOH способствуют адсорбционному взаимодействию с микробной клет-



1



**2**

кой, а наличие металлов обеспечивает антибактериальное действие при непосредственном контакте с бактерией. Такой подход позволяет снизить концентрацию действующего вещества и, соответственно, его токсичность, повысить эффективность стерилизующего эффекта. В настоящее время ведутся разработки по созданию перевязочного материала для лечения инфицированных ран с использованием наноструктурных частиц  $\text{AlOOH}/\text{Me}(\text{MeO})$ .

На основе наночастиц  $\text{ZnO}-\text{Ag}$  создан концентрат с биоцидными свойствами, который прошел испытания в НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и продемонстрировал вирулицидную активность в отношении вируса SARS-CoV-2. В настоящее время на основе разработанных в ИФПМ СО РАН концентратов Томский государственный университет совместно с АО Объединение «Ярославские краски» ведёт работы по созданию антивирусных (в том числе эффективных в отношении коронавируса SARS-CoV-2), антимикробных (в том числе эффективных в отношении внутрибольничных инфекций) и антигрибковых лакокрасочных материалов и составов с пролонгированными сроками действия ■

**1.** Изображение наночастиц  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{Ag}$ , полученных совместным электрическим взрывом Al и Ag проводников в кислородсодержащей атмосфере.

**2.** Изображение наночастиц  $\text{Cu}/\text{Ag}$ , полученных совместным электрическим взрывом Cu и Ag проводников в инертной атмосфере.

# КОМБИНИРОВАННЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ КУЛЬТУРЫ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ЭТАПЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ



ФГБОУ ВО КрасГМУ  
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

## **Моргун Андрей Васильевич**

заведующий кафедрой поликлинической педиатрии  
и пропедевтики детских болезней с курсом ПО,  
тел. +7-962-082-2513, 441682@mail.ru

## **Салмина Алла Борисовна**

главный научный сотрудник научно-исследовательского  
института молекулярной медицины и патобиохимии,  
профессор, д. м. н.

Специалисты Красноярского медицинского университета разработали клеточную модель гематоэнцефалического барьера *in vitro* с полупроницаемой мембраной. Она является полноценной моделью, которая изготовлена из первичных культур клеток головного мозга крыс (эндотелиальных клеток, нейронов и астроцитов). Основное предназначение «ГЭБ *in vitro*» — проведение исследований по оценке проницаемости из крови в центральную нервную систему лекарств и кандидатов на лекарства, изучение особенностей повреждения и восстановления клеток головного мозга.

### **Базовый сегмент рынка продукта:**

- научно-исследовательские разработки новых методов и технологий проведения диагностики и терапии для нужд клинической и теоретической медицины;
- сравнительные исследования по доклинической и клинической оценке лекарственных препаратов.

Научные разработки ведутся с 2010 года (рук. д.м.н., проф. А. Б. Салмина и д.м.н. А. В. Моргун). За десять лет проведены совместные исследования с коллегами из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Саратова, Барнаула, Томска, посвященные изучению особенностей проницаемости ГЭБ и таргетному управлению проницаемостью, тестированию лекарственных препаратов при различной патологии ЦНС, в том числе онкологических заболеваниях, управлению нейрогенезом, ангиогенезом и репаративным потенциалом при нейродегенеративных заболеваниях на модели болезни Альцгеймера. Опубликовано более 10 печатных работ в изданиях перечня WoS и Scopus.

Клеточная модель «ГЭБ *in vitro*» используется для моделирования различных заболеваний центральной нервной системы:

- ишемия,
- воспалительные заболевания вирусной и бактериальной этиологии,
- болезнь Альцгеймера,
- нейротоксические повреждения,
- онкологические заболевания,
- сахарный диабет.

Базовая трехклеточная модель (нейроны, астроциты, эндотелиоциты) может быть дополнена другими типами клеток в зависимости от поставленных задач, например, эпендимоцитами и перицитами.

Технология, применяемая для формирования «ГЭБ *in vitro*», может использоваться для создания других гистогематических барьеров, таких как, гематолимфатический, гематоретинальный, гематоплацентарный, гематотестикулярный и др.

**Основные преимущества клеточной модели «ГЭБ *in vitro*»:**

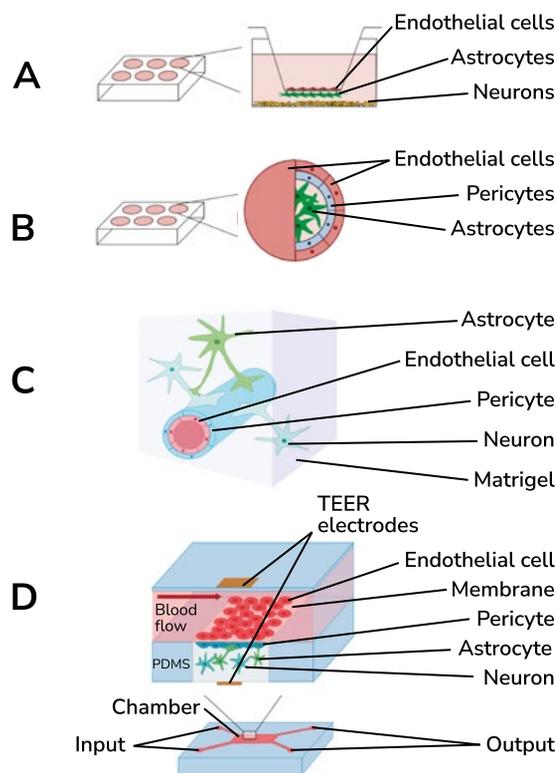
- обеспечивает воспроизводимость полученных результатов;
- позволяет определять биохимические, патобиохимические, патофизиологические изменения, проходящие в клетках;
- возможна оценка межклеточных взаимодействий в норме и при патологии;
- имитирует транспортные свойства гематоэнцефалического барьера головного мозга;
- возможно проведение доклинических исследований действия лекарственных веществ и кандидатов на лекарственные средства;
- возможно одновременное проведение нескольких экспериментов на одном планшете;
- используя технологию и методику формирования «ГЭБ *in vitro*,» возможно создание других моделей барьеров и тканей организма.

**Направления исследований с использованием «ГЭБ *in vitro*»:**

- Изучение физиологических свойств ГЭБ.
- Исследования межклеточных взаимодействий.
- Разработка механизмов регулируемого транспорта в ЦНС.
- Исследования токсичности веществ для ЦНС.
- Моделирование патологии ЦНС
- Изучение проницаемости ионов и макромолекул: влияние физиологических или патогенетических факторов.

- Исследования эндо- и трансцитоза, взаимодействий рецептор-лиганд.
- Исследования совместного культивирования с биоматриксами.
- Тестирование биоматериалов для создания клеточного матрикса.
- Изучение особенностей влияния патогенных факторов: вирусов, бактерий, паразитов, грибов.

Одним из перспективных направлений, реализуемых в КрасГМУ коллективом лаборатории, является разработка новых клеточных моделей «ГЭБ *in vitro*» с использованием микропотоковых технологий (микрофлюидики), что позволяет воспроизвести основные механизмы функционирования, формирования, развития, повреждения и репарации ГЭБ в физиологических условиях и моделировании патологических состояний с имитацией кровотока ■



Модели ГЭБ *in vitro*: А — трехклеточная модель на вставках; В — сфероидная флотирующая модель; С — модель в матригеле; D — Модель на микрочипах с микрофлюидной системой.

# ПРЕПАРАТЫ НИОХ СО РАН



НИОХ СО РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, 630090, г. Новосибирск, ул. Ак. Лаврентьева, 9

## Елена Григорьевна Багрянская

директор, профессор, д.ф.-м.н.,  
тел. +7-383-330-6853, benzol@nioch.nsc.ru

Учеными Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН (НИОХ СО РАН) разработан продукт «БЕТОКСОВИТ», содержащий бетулоновую кислоту, получаемую из бетулина — тритерпеноида коры березы. Средство выпущено в 2020 году. Сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН под руководством профессора, д.б.н. Татьяны Генриховны Толстиковой подтверждены его антиоксидантные, гепатопротекторные, нефропротекторные, нейропротекторные, противовоспалительные, иммуномодулирующие и противоопухолевые свойства. «БЕТОКСОВИТ» в первую очередь направлен на защиту внутренних органов (восстановление/регенерацию клеток печени, почек, легких, костного мозга) от токсического воздействия химиотерапевтических средств, применяемых при лечении хронических заболеваний.



1

Интерес ученых к тритерпеноидам вызван полифункциональностью их действия на различные клеточные мишени и их способностью повышать выживаемость клеток различных органов в неблагоприятных условиях. Тритерпеноиды способствуют регулированию патологических изменений за счет их цитопротекторных свойств, которые чаще всего реализуются через антиоксидантную и противовоспалительную активность, во многих случаях они снижают выраженность деструктивных изменений клеток органов. Кроме того, у этих соединений обнаружена высокая антибактериальная, противовирусная и противоопухолевая активность.



2

В 2021 году Лабораторией фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН разработан продукт «URSOFORCE», содержащий в своем составе действующие вещества экдистен и урсоловую кислоту. Урсоловая кислота — пентациклическое тритерпеновое соединение, обнаруженное в многочисленных растениях, например, в листьях и плодах брусники, черники, клюквы, облепихи, толокнянки, боярышника, рододендронов и многих других издавна используемых в народной медицине растений. Установлено, что собственно урсоловая кислота, как и её смеси с сопутствующей олеаноловой и помоловой кислотами и их конъюгаты с природными сахарами, благотворно влияют на здоровье человека и проявляют антимикробную, противовоспалительную, геронтопротекторную (гипохолестеринемическую, кардиостимулирующую и противоатеросклеротическую), а также другие виды биоактивности.

С основой на результаты собственных исследований сотрудников лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН и литературных данных была разработана новая композиция «URSOFORCE», содержащая экдистен и урсоловую кислоту. Продукт создан в лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по запросу спортивного сообщества. «URSOFORCE» способствует увеличению синтеза белка, росту «сухой» мышечной массы, повышению физической выносливости и работоспособности, улучшению регенерации мышечных волокон при механических повреждениях, уменьшению объема жировой ткани (перевод белых жировых отложений в расходимый бурый жир), улучшению состояния хрящевой ткани суставов (регенерации), поддержанию в норме уровня глюкозы в крови, улучшению состояния кожи, поддержанию иммунитета, увеличению потенции, повышению либидо. У него не обнаружено побочных эффектов, характерных для анаболических стероидов. Кроме того, «URSOFORCE» обладает широким спектром и других активностей: противовоспалительной, антиоксидантной, гепатопротективной и др.

Пищевая добавка для спортивного питания «URSOFORCE» выпускается НИОХ СО РАН совместно с ООО «Бэгриф». Уникальные свойства экдистена и урсоловой кислоты, содержащихся в «URSOFORCE», делают их перспективными в качестве платформы для



3

разработки новых препаратов не только для спортсменов, но и для людей, ведущих активный образ жизни.

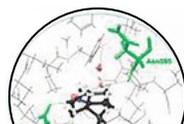
Качество разработанных продуктов контролируется и подтверждается в аккредитованном аналитическом центре ИАЦ НИОХ СО РАН, дополнительная обработка и капсулирование осуществляются в условиях сертифицированного производства. Приобрести пищевые добавки можно на маркетплейсах, у производителя и в части аптек Новосибирска ■

**1. Бетоксовит** — средство для снижения токсических эффектов.

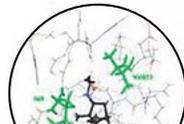
**2. URISOFORCE** способствует увеличению синтеза белка, росту сухой мышечной массы, повышению физической выносливости и работоспособности.

**3. Камфецин** обладает широким спектром противовирусной активности.

Дикий штамм

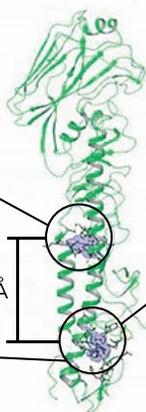


$$\Delta G_{\text{bind}} = -45.0$$

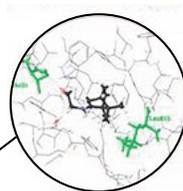


$$\Delta G_{\text{bind}} = -29.8$$

Гемагглютинин вируса гриппа

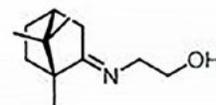


20.1Å

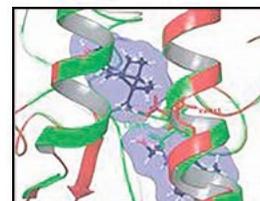


$$\Delta G_{\text{bind}} = -16.9$$

Камфецин



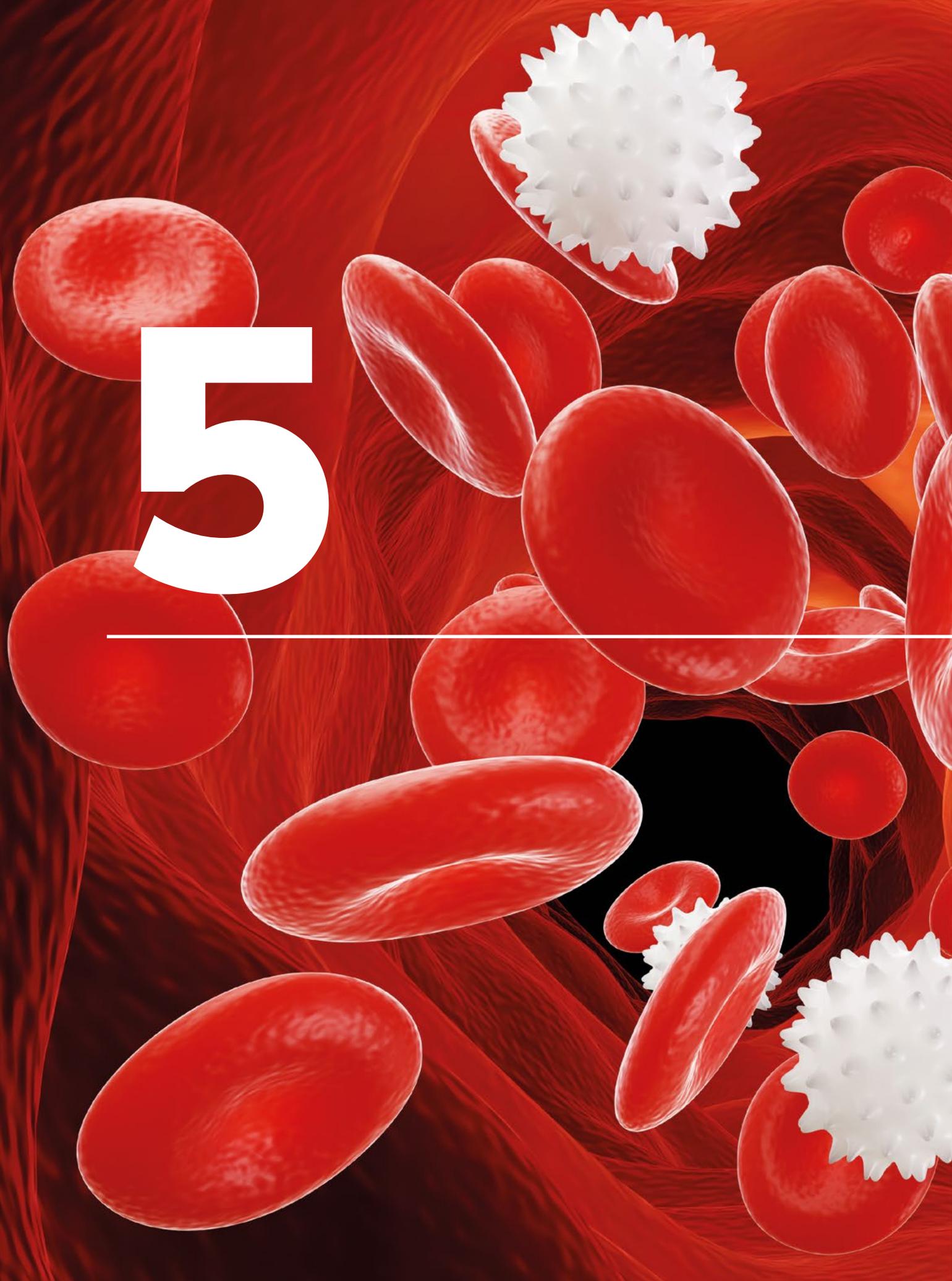
Камфецин-резистентный штамм



По результатам исследования острой токсичности фармацевтическая субстанция и препарат Камфецин относятся к 4-му (самому низкому) классу опасности химической продукции в соответствии с ГОСТ 32419-2013

5

---





# терапия

72

Высокодозная терапия оксидом азота для лечения пневмоний

77

Метод определения вероятностного времени развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа

# ВЫСОКОДОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ОКСИДОМ АЗОТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ



Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск

## Каменщиков Николай Олегович

к. м. н., врач-анестезиолог-реаниматолог высшей категории, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Генеральный директор ООО «Айнокс», тел. +7-913-818-3657, Nikolajkamenof@mail.ru

Целью проекта является разработка специализированного дыхательного контура и интерфейса «аппарат – пациент» для обеспечения технологии высокодозной терапии с помощью аппаратов синтеза, доставки и мониторинга газовой смеси с оксидом азота.

## Основные задачи проекта:

- Расширение эксплуатационных характеристик и областей применения аппаратов производства, доставки и мониторинга газовой смеси с оксидом азота для проведения высокодозной терапии (возможность персонифицированной терапии; создание модульной системы комплектации).
- Создание специализированного дыхательного контура и интерфейса «аппарат – пациент», адаптированного для аппаратов синтеза, доставки и мониторинга газовой смеси с оксидом азота, с расширенными эксплуатационными возможностями для проведения высокодозной терапии оксидом азота, высокой степенью очистки вдыхаемой кислородно-воздушной смеси с оксидом азота и минимальной скоростью генерации токсических метаболитов.

## Суть технологии:

Ингаляционное применение оксида азота (INO) в высоких дозах на ранних этапах развития пневмоний различной этиологии у пациентов с манифестом дыхательной недостаточности. При этом пациенты получают INO в дозе 200 ppm и более дважды в сутки до разрешения клинической картины пневмонии, но не более 14 дней. Продолжительность каждого сеанса NO-терапии 30 минут, в общей сложности 60 минут в день для каждого пациента.

## Применение данной технологии позволяет:

- снизить тяжесть течения пневмоний как внебольничных (включая вирусные и связанные с COVID-19), так и внутрибольничных, в том числе вызванных мультирезистентной госпитальной флорой;
- приводить к пролонгированным клиническим эффектам – оптимизации вентиляционно-перфузионных соотношений в легких, улучшению оксигенации и газообмена, предотвращению развития острой правожелудочковой недостаточности сердца: способствует саногенезу респираторного тракта, а также обладает выраженной дозозависимой и зависящей от времени противовирусной и антибактериальной активностью.

**Стадия разработки проекта:** высокая. В настоящий момент проект является участником Фонда «Сколково», имеется опытный образец, идет работа по подготовке нормативной и технической документации, а также поиск индустриального партнера для производства опытной партии.

По результатам научной деятельности коллектива доставка оксида азота при кардиохирургических операциях внедрена в клиническую практику отделения сердечно-сосудистой хи-

рургии и отделения анестезиологии и реанимации НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

В текущую пандемию авторами проведено собственное оригинальное проспективное рандомизированное клиническое исследование, подтверждающее безопасность и эффективность технологии высокодозной терапии оксидом азота с использованием опытного образца: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04476992, результаты опубликованы в ведущем мировом медицинском журнале «Circulation».

### Необходимые доработки опытного образца:

Модификация под аппараты синтеза, доставки и мониторинга газовой смеси с оксидом азота.

Расширение диапазона используемых доз INO.

Создание модульной комплектации аппаратного комплекса, что предполагает его адаптацию под нужды конкретного потребителя: доставка оксида азота у пациентов, находящихся на неинвазивной вентиляции легких или находящихся на спонтанном дыхании.

Обеспечение возможности персонализации проводимой терапии за счет механизмов обратной связи (анализ концентрации оксида азота в экспираторной части контура) и подбора режимов доставки NO с учетом его концентрации в организме пациента.

Изготовление промышленного образца, получение регистрационного удостоверения, запуск производства.

Ориентировочная стоимость доработок и затрат на получение регистрационного удостоверения: 50 миллионов рублей.

### Преимущества и уникальность.

В качестве терапии спасения NO применяется для оптимизации вентиляционно-перфузионного соотношения и улучшения оксигенации у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Этиотропная терапия NO может применяться при тяжелых вирусных пневмониях, в том числе связанных с COVID-19, бронхолитах, микобактериальной инфекции нижних дыхательных путей, вентилятор-ассоциированных пневмониях, тяжелых обострениях легочных инфекций у пациентов с хронической обструктивной болез-



### 1

ню легких, а также множественных опухолях респираторного тракта. Адьювантное антибактериальное и противогрибковое действие NO может предотвратить развитие вторичных инфекций дыхательных путей, что особенно важно в условиях наличия микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью в отделении интенсивной терапии. При этом критически важным является модальность проводимой терапии. Для предотвращения тяжелого ОРДС необходимо раннее начало персонализированной для конкретного пациента NO-терапии.

Перспективным является применение NO в условиях пандемии для профилактики инфицирования у медицинского персонала и контактных лиц, что также требует соблюдения оптимального диапазона доз.

---

**1.** Прототип специализированного дыхательного контура и интерфейса «аппарат-пациент» для обеспечения технологии с помощью аппаратов синтеза, доставки и мониторинга газовой смеси с оксидом азота.

Лечебные интервенции, способные предотвратить прогрессирование заболевания от легкой до тяжелой фазы, принесли бы существенную пользу как с точки зрения спасения жизней, так и с точки зрения экономии ресурсов клиник. Противовирусные препараты, доступные в настоящее время клиницистам, практически не влияют на смертность, продолжительность пребывания в стационаре и необходимость искусственной вентиляции легких. Перспективно разработать новые нестандартные подходы и лекарственные вмешательства, которые облегчают или предотвращают эндотелиальную дисфункцию в дополнение к противовирусному эффекту. Использование NO при инфекциях нижних дыхательных путей и пневмониях имеет этиологическую и патогенетическую направленность. Очевидна необходимость разработки «универсального» метода терапевтического воздействия на органы и системы пациента, вовлеченные в патологический процесс, как в рамках этиологии основного заболевания, так и опосредованно, в рамках формирующихся в ходе его развития и прогрессирования патогенетических механизмов. Автором разработана оригинальная технология применения NO у пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью, позволяющая предотвратить развитие ОРДС. Также разработан, апробирован и запатентован прототип оригинального аппаратного комплекса для технологического обеспечения методики.

Проект будет интересен также предприятиям оборонно-промышленного комплекса в контексте оказания помощи при применении противником оружия массового поражения: бактериологического и/или вирусологического, тропного к легочной ткани. Особенно это актуально при отсутствии данных о типе примененного патогена (в ситуации, когда необходим широкий неспецифический профиль этиопатогенетической терапии), а также при отсутствии известного этиологического лечения. Разработанный прототип специализированного дыхательного контура и интерфейса «аппарат-пациент» является портативным, что позволяет использовать его непосредственно в очаге поражения средним и младшим медицинским составом. Помимо этого, указанная технологическая разработка может быть востребована при задачах, выполняемых медициной катастроф: при массивном поступлении раненых/пораженных с первичной и/или вторичной патологией легких в эпицентре техногенных и/или природных катастроф. Указанная технология и разработанное аппаратное обеспечение могут быть крайне востре-

бованы в условиях гражданских и военных госпиталей для терапии внутри- и внебольничных пневмоний, в том числе вызванных резистентной к антибиотикотерапии флорой.

#### Применяется для решения проблем:

- респираторные инфекции, в том числе вызванные COVID-19;
- респираторные инфекции, резистентные к известным лекарственным препаратам;
- ранее неизвестные и/или малоизученные респираторные инфекции с пандемическим потенциалом;
- внутри- и внебольничные пневмонии.

#### Методические рекомендации по новой медицинской технологии:

Н. О. Каменщиков, Ю. К. Подоксенов, С. В. Попов. Высокодозная терапия оксидом азота для лечения пневмоний. Методические рекомендации по новой медицинской технологии. — Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2021. — 26 с.

#### Патенты:

1. Устройство контура доставки кислородно-воздушной смеси с оксидом азота [Текст]: пат. на полезную модель 201845 от 15.01.2021. Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К.
2. Способ респираторной терапии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких. [Текст]: пат. 2744550 от 11.03.2021.



**Области применения:**

- Пульмонология.
- Реаниматология и интенсивная терапия.
- Инфекционные болезни.
- Кардиохирургия, торакальная хирургия.
- Онкология.
- Трансплантология.
- Интервенционная кардиология.
- Медицина катастроф.
- Бактериологическая (вирусологическая) угроза патогенов, тропных к легочной ткани.

**Целевые потребители:**

- Медицинские учреждения МЗ, Минобороны, МЧС РФ.
- Научные институты, академические центры, университеты, исследовательские консорциумы.
- Ветеринарные учреждения и организации.

**Основные публикации:**

WoS, Sc Q1. Kamenshchikov, N. O., Kozlov, B. N., Dish, A. Y., Podoksenov, Y. K., Anfinogenova, N. D., Boshchenko, A. A., & Berra, L. (2021). A Safety Study of Intermittent versus Continuous Inhaled NO Therapy in Spontaneously Breathing COVID-19 Patients: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 144 (Suppl\_1), A11986-A11986.

**Предполагаемый интерес для внедрения.**

Предлагаемая разработка предназначена для проведения респираторной терапии в условиях отделений анестезиологии и реанимации, пульмонологии, терапии, интенсивной терапии, а также инфекционных отделений федеральных, муниципальных и частных медицинских учреждений, научных институтов и исследовательских консорциумов, медицинских университетов и академических центров, а также реабилитационных центров, занимающихся восстановительным лечением пациентов после перенесенной пневмонии ■

**Запрос на промышленное партнерство:**

**Требуется промышленный партнер для совместной работы над проектом на этапах разработки, регистрации и вывода на рынок. Промышленный партнер должен обладать материально-технической базой для реализации НИОКР, а также технологической площадкой для производства и сборки продукта. Необходимы инвестиции на ранних стадиях реализации проекта для получения регистрационного удостоверения и на поздних этапах реализации для проведения клинических исследований. Организация и разработчики готовы к заключению партнерского соглашения.**

---

**2. Проведение высокодозной терапии пациенту с дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19 с использованием опытного прототипа.**

## Личный комментарий от разработчика



Каменщиков  
Николай Олегович

«Каждый год в мире появляются новые штаммы вирусов с пандемическим потенциалом. Повышается устойчивость известных микроорганизмов к антибиотикам. Население планеты стремительно стареет, растет полиморбидность. Человечество, вероятно, ожидают новые пандемии, и для их преодоления системам здравоохранения необходимо разработать скоординированную стратегию реагирования, столкнувшись со значительной неопределенностью в этиотропной терапии и патогенетических подходах в лечении. Высокодозная терапия оксидом азота может существенно изменить траекторию этого реагирования как в условиях текущей пандемии, так и в сценариях будущего. Предлагаемый проект имеет колоссальную научную и клиническую значимость, огромный потенциал для коммерциализации и позволяет имплементировать технологию высокодозной терапии оксидом азота в мировом масштабе».



# МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТНОГО ВРЕМЕНИ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА



ФГБОУ ВО «Новосибирский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России,  
630091, Новосибирск, Красный  
просп., 52

## **Ложкина Наталья Геннадьевна**

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры  
факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского  
тел. +7-913-947-2827, lozhkina.n@mail.ru

## **Толмачева Анастасия Александровна**

ассистент кафедры факультетской терапии  
им. проф. Г. Д. Залесского  
тел. +7-913-767-5331, tolmacheva\_nastena@mail.ru

Данный метод позволяет на основании анализа клинико-демографических, анамнестических, физикальных, функциональных, лабораторных данных о больных сахарным диабетом 2 типа вычислять прогнозные значения длительности жизни до наступления инфаркта миокарда. Разработанный калькулятор может быть использован в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения терапевтами, эндокринологами и другими специалистами с целью стратификации риска развития инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Для расчета вероятностного времени развития инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа необходимо ввести данные конкретного пациента в ячейки D3-D10, где:

X 1 – пол пациента, принимает значение 1 для пациентов мужского пола, 0 – для женского пола;

X 9 – ХБП со снижением СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, принимает значение 1 при наличии ХБП, 0 – при отсутствии;

X 10 – диабетическая ретинопатия, принимает значение 1 при наличии ретинопатии, 0 – при отсутствии;

X 11 – верифицированная периферическая полинейропатия, принимает значение 1 при наличии полинейропатии, 0 – при отсутствии;

X 13 – курение сигарет 1 пачка и более, принимает значение 1, если пациент курит сигареты по 1 пачке/сутки и более, 0 – не курит;

X 23 – число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии, принимает значение 0, если однососудистое поражение, 1 – двухсосудистое поражение, 2 – многососудистое поражение;

X 29 – применение инсулина короткого действия в составе сахароснижающей терапии, принимает значение 1 при наличии инсулина короткого действия в терапии, 0 – при отсутствии;

X 31 – применение инсулина длительного действия в составе сахароснижающей терапии, принимает значение 1 при наличии инсулина длительного действия в терапии, 0 – при отсутствии.

МЕТОД РАСЧЕТА

Коэффициенты модели	Обозначение переменных	Значение переменных
-1,6	x1	0
2,05	x9	1
2,01	x10	1
4,93	x11	1
-1,83	x13	0
2,1	x23	2
4,26	x29	0
4,04	x31	1
<b>Прогнозное среднее значение срока наступления ИМ (в годах)</b>		<b>17,23</b>

Прогнозируемое время до развития инфаркта миокарда в годах рассчитывается автоматически.

Для того чтобы описать преимущества и актуальность применения данного метода, обратимся к действующим рекомендациям по сахарному диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям от 2019 года. Эксперты отводят большую главу рекомендаций оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с СД 2-го типа. Стоит отметить, что оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) при СД и без СД 2-го типа практически не отличается. Она состоит из опроса и клинического осмотра пациента, проведения лабораторных и инструментальных методов обследования на предмет наличия факторов риска (ФР). Использование общепринятой шкалы SCORE с целью оценки ССР при СД 2-го типа, как и при любом ССЗ атеросклеротического типа, не представляется возможным. Ввиду этого авторы отдельно выделяют три категории риска при СД: это умеренный риск, к которому мы можем отнести пациентов с длительностью СД менее 10 лет и отсутствием ФР; высокий — с наличием ФР и без поражения органов-мишеней;

очень высокий — еще и с наличием поражения органов мишеней.

В отношении рекомендаций по профилактике развития сердечно-сосудистых осложнений (ССЗ), которые представлены на европейском конгрессе в 2021 году, стоит отметить предложение коллег о введении новых градаций риска. а — именно три категории риска: 1-я группа — это пациенты, у которых отсутствуют ССЗ; 2-я — пациенты с установленным диагнозом атеросклеротического ССЗ; 3-я — пациенты, имеющие специфические факторы риска ССЗ, такие как СД, хроническая болезнь почек и гиперхолестеринемия. Таким образом в рекомендациях не представлены специфические инструменты по оценке риска развития ССЗ, особенно ИМ, у пациентов с наличием СД 2-го типа.

Суммируя вышеизложенные факты, можно утверждать, что разработанный нами калькулятор по оценке вероятностного времени развития ИМ у больных СД 2-го типа обладает достаточной актуальностью и новизной, может быть рекомендован для применения в клинической практике ■



6

---



# НЕВРОЛОГИЯ

82

Клинико-демографическое исследование деменций в Республике Саха (Якутия)

84

Клинико-демографическое исследование наследственных атаксий в Республике Саха (Якутия)

86

«Мемантин» — препарат против нейродегенеративных заболеваний

88

Адресная доставка противоэпилептических препаратов в головной мозг

90

Роботизированный тренажер для реабилитации

92

Компьютерная игра для реабилитации после инсульта

94

Потенциал изучения социального мозга

# КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕМЕНЦИЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)



ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (ЯНЦ КМП), Республика Саха (Якутия), г. Якутск

## Давыдова Татьяна Кимовна

ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории нейродегенеративных заболеваний, д.м.н. ЯНЦ КМП, тел. +7-924-662-0321

База данных предназначена для хранения данных исследования по изучению распространенности и заболеваемости первичными деменциями в Республике Саха (Якутия)

## Краткое описание разработки

Система управления базами данных: Microsoft Office Excel; объём программы: 102 Кб. База данных предназначена для хранения данных исследования по изучению распространенности и заболеваемости первичными деменциями в РС (Я), особенностей клинической картины деменций в Якутии, факторов риска для развития заболевания, эффективности лечения антидементными препаратами.

## Преимущества и уникальность

БД может быть использована в здравоохранении для внедрения трансляционной, персонализированной и профилактической медицины. В научных поисках БД будет использована в разработке биомаркеров для ранней диагностики



и превентивного лечения нейродегенеративных заболеваний (НДЗ). Увеличение удельного веса людей пожилого возраста старше 70 лет во всем мире неизбежно ведет к росту НДЗ, сопровождающихся деменциями. В РС (Я) удельный вес пожилых увеличился за последние 10 лет с 94,3 до 164,1 на 1000 населения. Поскольку заболевания этой группы являются возрастозависимыми, это вызывает рост нагрузки на медико-социальные службы в РС (Я).

## Личный комментарий от разработчика:

«Ввиду того, что причины и патогенез деменций до конца не изучен, разработанная база данных даст возможность понять закономерности возникновения и распространения деменций для разработки ранних биомаркеров диагностики и лечения».

Давыдова  
Татьяна Кимовна

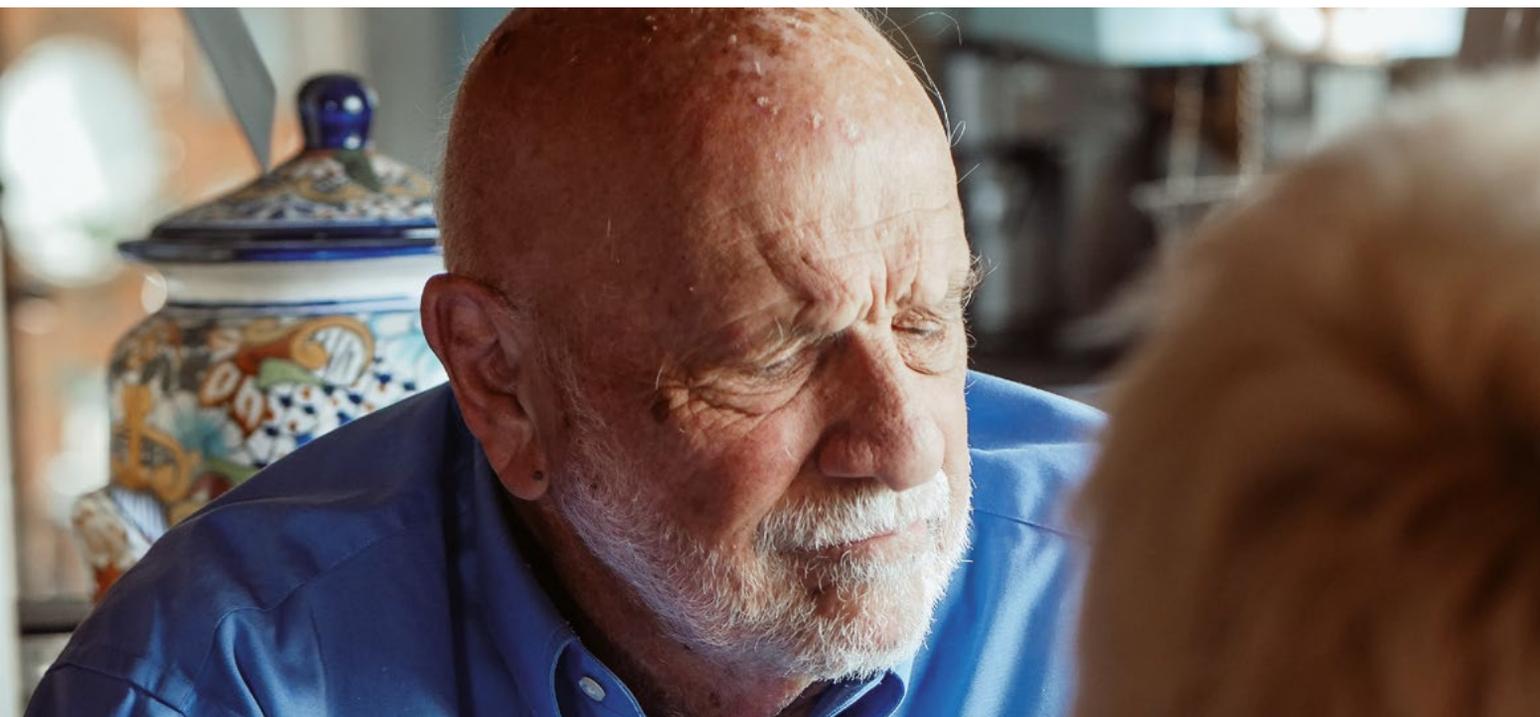
### Контекст

В настоящее время функционируют многочисленные федеральные и территориальные регистры по наследственным болезням, врожденным порокам развития, онкологии, психиатрии, сахарному диабету, туберкулезу и др. Существуют госпитальные регистры в регионах РФ «Госпитальный регистр больных, перенёвших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». К примеру, в Москве данный регистр помогает разным рабочим группам, состоящим из научных сотрудников и врачей, составить портрет заболевшего и изучить исходы стационарного этапа лечения, исследовать факторы риска и другие показатели, которые сказываются на больничной летальности. Это помогает расширить показания к госпитализации больных и приводит к снижению больничной летальности. Поскольку БД ЯНЦ КМП основана

на госпитальном регистре и содержит сведения о прошедшем лечении пациентах с орфанными заболеваниями со всей территории Республики Саха (Якутия), она позволяет проводить кроме клинических и эпидемиологические исследования, без которых невозможно понять закономерности возникновения и распространения деменций для разработки ранних биомаркеров диагностики и лечения.

### Предполагаемый интерес для внедрения

При внедрении в трансляционную, персонализированную и профилактическую медицину разработка позволит выйти на новые технологии диагностики и лечения НДЗ, которые переведут их из разряда неизлечимых и диагностируемых на поздних стадиях в излечиваемые, что снизит медико-социальную нагрузку на органы здравоохранения и социальной защиты ■



# КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АТАКСИЙ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)



ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (ЯНЦ КМП), Республика Саха (Якутия), г. Якутск

## Давыдова Татьяна Кимовна

ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории нейродегенеративных заболеваний, д.м.н. ЯНЦ КМП, тел. +7-924-662-0321

База данных предназначена для хранения данных исследования по изучению распространенности и заболеваемости наследственными атаксиями в Республике Саха (Якутия).

## Краткое описание

Система управления базами данных: Microsoft Office Excel; объём программы: 102 Кб. База данных (БД) предназначена для хранения данных клинического исследования спиноцереbellарных атаксий в Республике Саха (Якутия). БД необходима для изучения ранних симптомов клинической картины, влияния поражения периферического мотонейрона при этих заболеваниях на тяжесть, продолжительность течения и качество жизни. База содержит данные из медицинских карт пациентов неврологического отделения клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем для больных с нейродегенеративными заболеваниями, проживающих на территории РС (Я).



## Преимущества и уникальность

БД может быть использована в здравоохранении для внедрения трансляционной, персонализированной и профилактической медицины, включая пренатальную диагностику. В научных поисках БД будет использована в разработке клинических биомаркеров у носителей мутантного гена при спиноцереbellарной

## Личный комментарий от разработчика:

«Распространенность СЦА 1-го типа последние 20 лет в республике удвоилась и составила 46 на 100 000 якутского населения и является самой высокой в мире. БД даст возможность улучшить специализированную медицинскую помощь этим больным».

Давыдова  
Татьяна Кимовна

атаксии (СЦА) 1-го типа, для которой характерно позднее проявление — от 20–30 лет. Ранняя диагностика и превентивное лечение при СЦА 1-го типа приведет к отсроченному клиническому проявлению и сохранению длительной трудоспособности. Изучение степени поражения периферического мотонейрона поможет в своевременном проведении паллиативной терапии для уменьшения симптомов дыхательной недостаточности, которая приводит к летальному исходу этих больных.

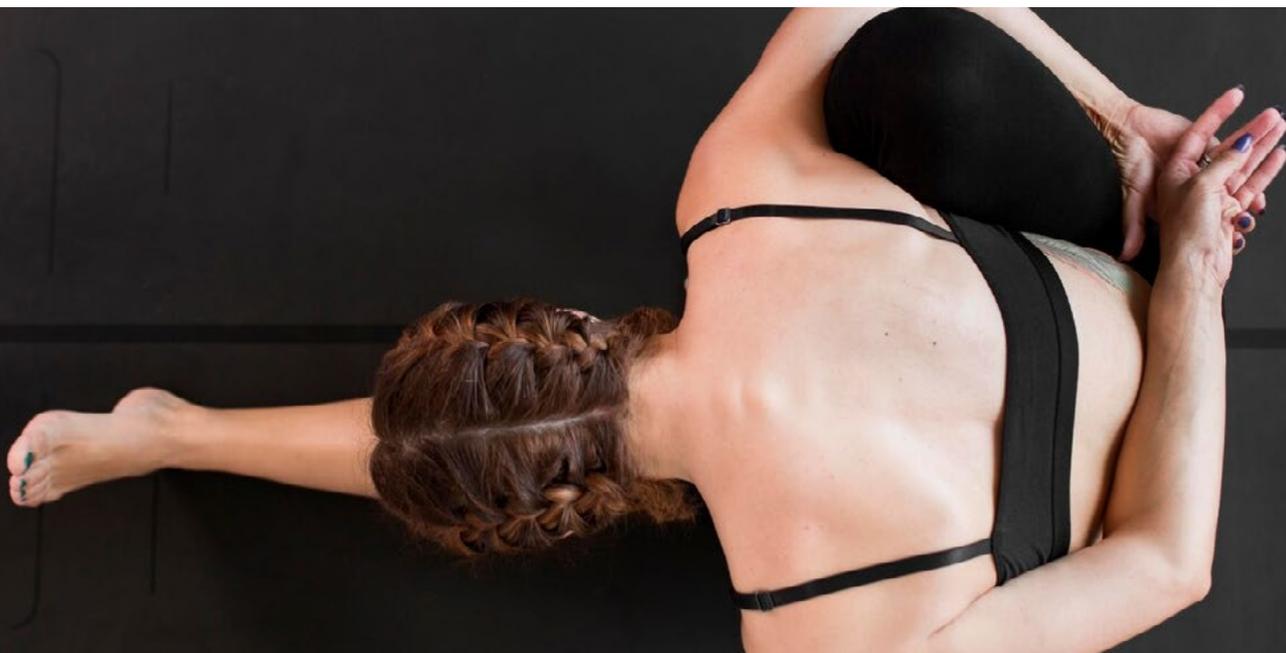
### Контекст

В настоящее время функционируют многочисленные федеральные и территориальные регистры по наследственным болезням. Существует Федеральный регистр лиц, страдающих жизнеугрожающими хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. Реги-

ональные сегменты данного регистра ведутся с помощью программы Минздрава России и передаются в Федеральный регистр. БД ЯНЦ КМП содержит персональные демографические сведения, клинические проявления наследственных атаксий со всей республики. СЦА 1-го типа в РС (Я) не относится к орфанным заболеваниям, т.к. распространенность этого заболевания постепенно растет и составляет более 10 случаев на 100 тыс. населения. Якутия является кластером накопления СЦА 1-го типа, хотя в республике встречаются и другие наследственные атаксии (атаксия Фридрейха, СЦА 17-го типа и др.). Распространенность СЦА 1-го типа за последние 20 лет в республике удвоилась и составила 46 на 100 000 населения и является самой высокой в мире.

### Предполагаемый интерес для внедрения

Представляет интерес для практического здравоохранения и медицинской науки ■



# «МЕМАНТИН» — ПРЕПАРАТ ПРОТИВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.  
В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ,  
г. Красноярск

## Шуваев Антон Николаевич

руководитель НИИ молекулярной медицины и  
патобиохимии КрасГМУ, к.м.н., Philosophy Doctor PhD,  
тел. +7-913-586-1733, shuvaevanton@hotmail.com

Препарат «Мемантин» успешно используется для лечения болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и других заболеваний. и широко распространён в клинической практике. Однако круг патологических состояний, при которых действует данное вещество, до конца не определён и требует исследований для его расширения. Одним из таких потенциальных состояний является спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа (СЦА1). Это одно из самых распространённых нейродегенеративных наследственных заболеваний на территории России. Наблюдается обширный очаг СЦА1 в республике Саха (Якутия), где заболеваемость достигает 77 человек на 100 000 населения. Это самый большой показатель заболеваемости СЦА1 в мире. Всё это делает проблему актуальной именно для Российской Федерации и в частности для Сибирского макрорегиона. Заболевание неуклонно прогрессирует, смерть наступает от остановки дыхания через 10-15 лет после появления первых симптомов. На данный момент не существует патогенетического лечения СЦА1, однако «мемантин» может потенциально увеличить продолжительность жизни таким больным.

Препарат «Мемантин» является единственным препаратом-блокатором NMDA-рецепторов для лечения нейродегенерации альцгеймеровского типа. Другие вещества, такие как рилузол, не показали выраженного влияния на сохранение функции и количества нервных клеток при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваниях. Принципиально иная группа веществ, антихолинэстеразные препараты, улучшают когнитивные функции при деменции, но не влияют на скорость дегенерации (отмирания) нервных клеток головного мозга. Таким образом, наш выбор предмета исследования для лечения СЦА1 был очевиден.

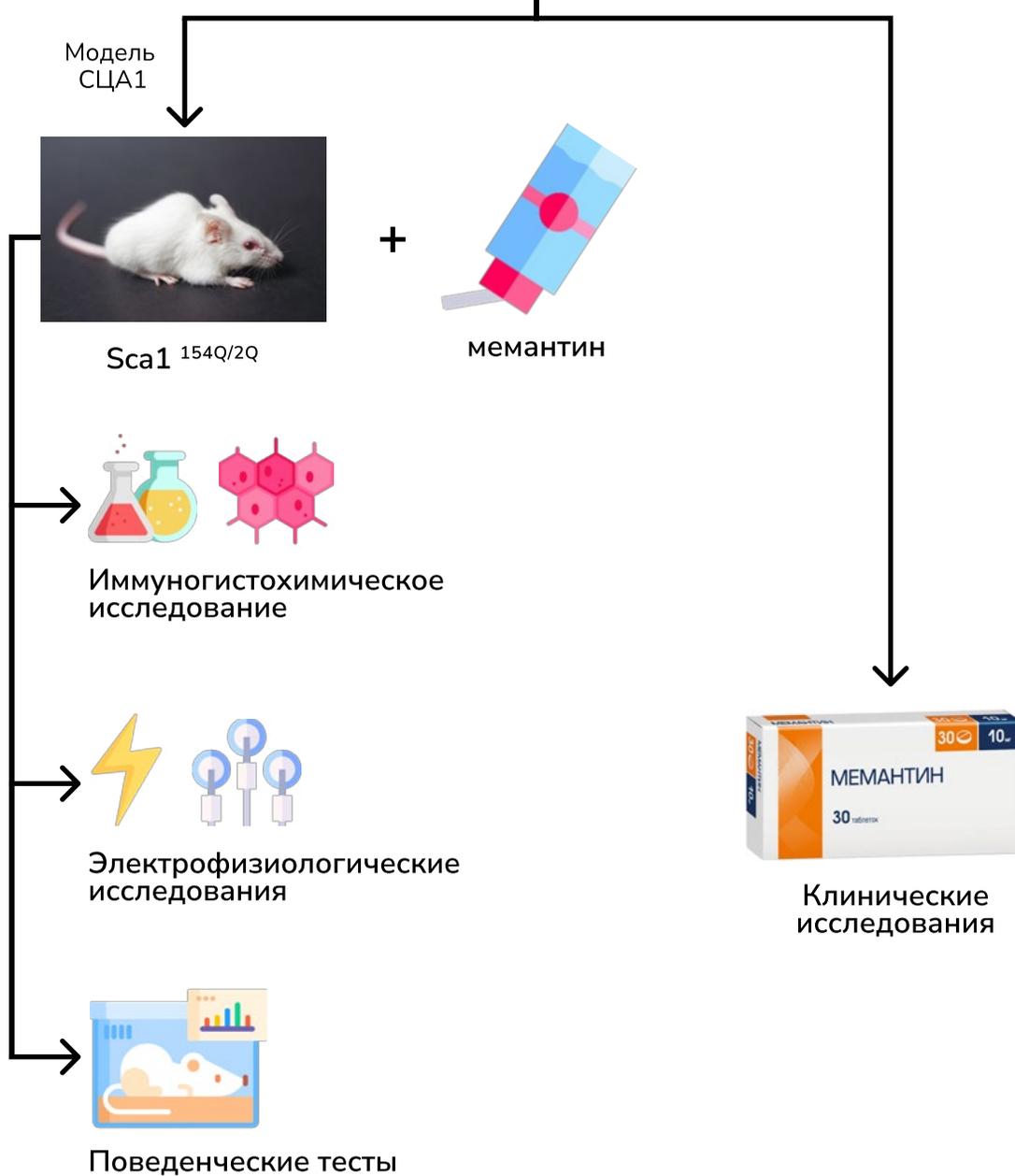
Разработка данного препарата осуществлена в середине XX века. Для наших исследований мы использовали уже готовую форму препарата. За время исследований СЦА1 в НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ было показано положительное влияние мемантина на морфологию структур мозжечка, сохранность структур, которые подвергаются дегенерации при этом патологическом процессе, на моделях животных (мышь). В частности, мы показали сохранение размера основных нейронов мозжечка — клеток Пуркинье, а также сохранение сложности ветвления их отростков. Положительный эффект распространялся и на клетки, окружающие нейроны, — астроциты. Нами было показано, что после применения мемантина эти клетки восстанавливали нужное количество молекул, ответственных за обратный захват нейромедиатора из синаптической щели, тем самым предотвращая процессы эксайтотоксичности и нейродегенерации ■

Препарат «Мемантин» является единственным препаратом-блокатором NMDA-рецепторов для лечения нейродегенерации альцгеймеровского типа.

## Исследование потенциальных терапевтических средств при СЦА1 патологии



СЦА1 больной



# АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ



ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск

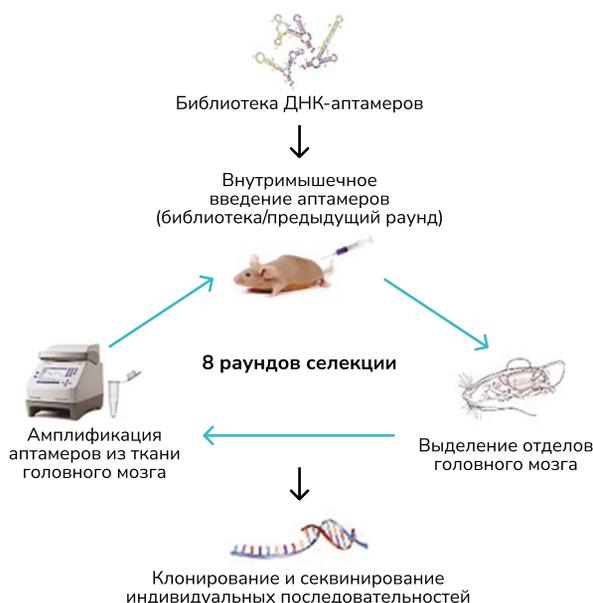
## Дмитренко Диана Викторовна

заведующий лабораторией медицинской генетики, д.м.н., тел. +7-908-016-24-0312, mart2802@yandex.ru

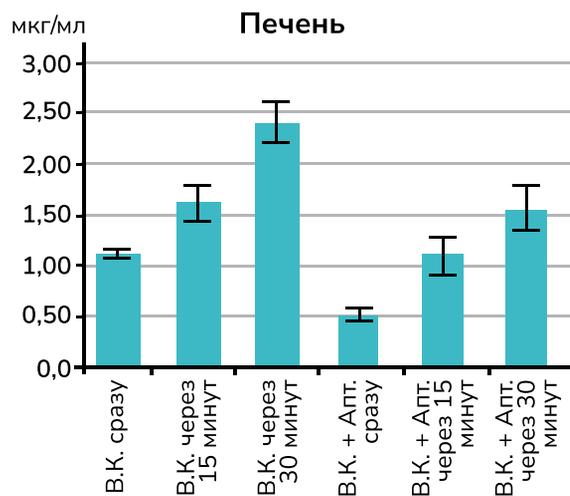
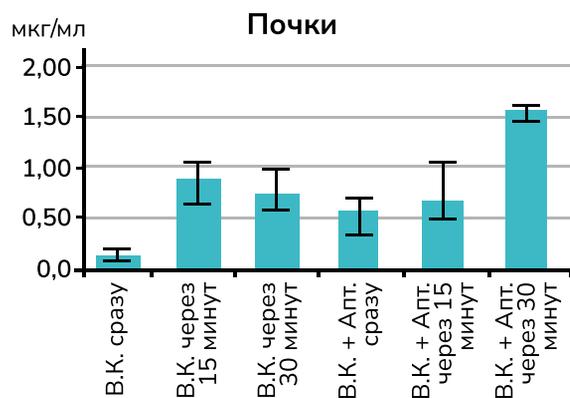
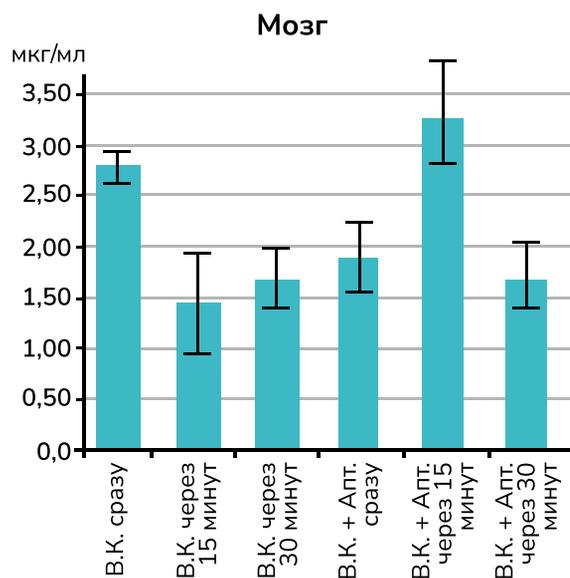
Эпилепсия является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний и встречается у 1% населения. Основным методом лечения эпилепсии является прием противоэпилептических препаратов в течение длительного времени. Фармакотерапия эпилепсии часто сопровождается развитием побочных эффектов, около трети пациентов не отвечают на лекарственную терапию, что существенно снижает качество их жизни. Разработка эффективного фармакологического лечения усложняется целым комплексом генетических и физиологических причин. Это еще более увеличивает затраты здравоохранения на терапию за счет коррекции побочных эффектов, стоимости стационарного лечения, увеличения инвалидизации и снижения трудоспособности пациентов.

В настоящее время большое внимание уделяется адресной терапии и доставке молекул лекарственного средства через взаимодействие с конкретными переносчиками или рецепторами. Такими переносчиками могут выступать моноклональные антитела, специфичные к рецепторам гематоэнцефалического барьера, или наночастицы. Однако и те и другие имеют ряд ограничений в использовании. В качестве средств адресной доставки лекарственных препаратов всё большую популярность приобретают функциональные аналоги антител – аптамеры,

представляющие собой короткие олигонуклеотидные РНК или ДНК, способные с высокой аффинностью и специфичностью связываться с молекулой-мишенью. Аптамеры обладают преимуществами по сравнению с белковыми антителами: они неиммуногенны, нетоксичны, термостабильны, получение с помощью химического синтеза делает их использование экономически выгоднее. Такие достоинства аптамеров по сравнению с антителами позволяют заменить последние и использовать аптамеры, специфичные к рецепторам гематоэнцефалического барьера, в качестве транспортного вектора для целенаправленной доставки потенциальных лекарственных препаратов в головной мозг. Разработка способов адресной доставки противоэпилептических препаратов позволит повысить эффективность и безопасность терапии эпилепсии и качество жизни пациентов ■



1



**1.** In vivo селекция аптамеров, проходящих через гематоэнцефалический барьер.

# РОБОТИЗИРОВАННЫЙ ТРЕНАЖЕР ДЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ



Новосибирский государственный  
медицинский университет  
ООО «НСК Коммуникации Сибири»,  
г. Новосибирск, Красный проспект, 52

## **Дробышев Виктор Анатольевич**

профессор, д.м.н., тел. +7-913-913-0857,  
doctorvik@yandex.ru

Целевой группой тренажера являются пациенты, перенесшие острые сосудистые заболевания мозга, в первую очередь инсульты, и пациенты с травматическими повреждениями центральной нервной системы. Восстановление двигательных функций — продолжительный процесс, требующий значительных усилий как от пациента, так и от медицинского персонала. В основе эффекта лежит явление нейропластичности — способности мозга, получая данные от рецепторов в конечностях и афферентной нервной системы, выстроить новые связи взамен разрушенных. Стимуляция движений конечностей — прямой и достаточно эффективный способ запуска этого процесса.

Роботизация позволяет, с одной стороны, обеспечить контролируемые движения необходимого объема без затрат времени квалифицированного специалиста, с другой — допускает их тонкую настройку под индивидуальные особенности пациента.

Разрабатываемый тренажер — стационарное устройство, которое может обеспечить ассистируемые роботом движения ног пациента, даже не способного самостоятельно стоять. Специальные приводы компенсируют до 100 % веса человека, а система эффекторов обеспечивает широкий диапазон движений: имитацию ходьбы, перешагивания через препятствия, подъема и спуска по лестнице.

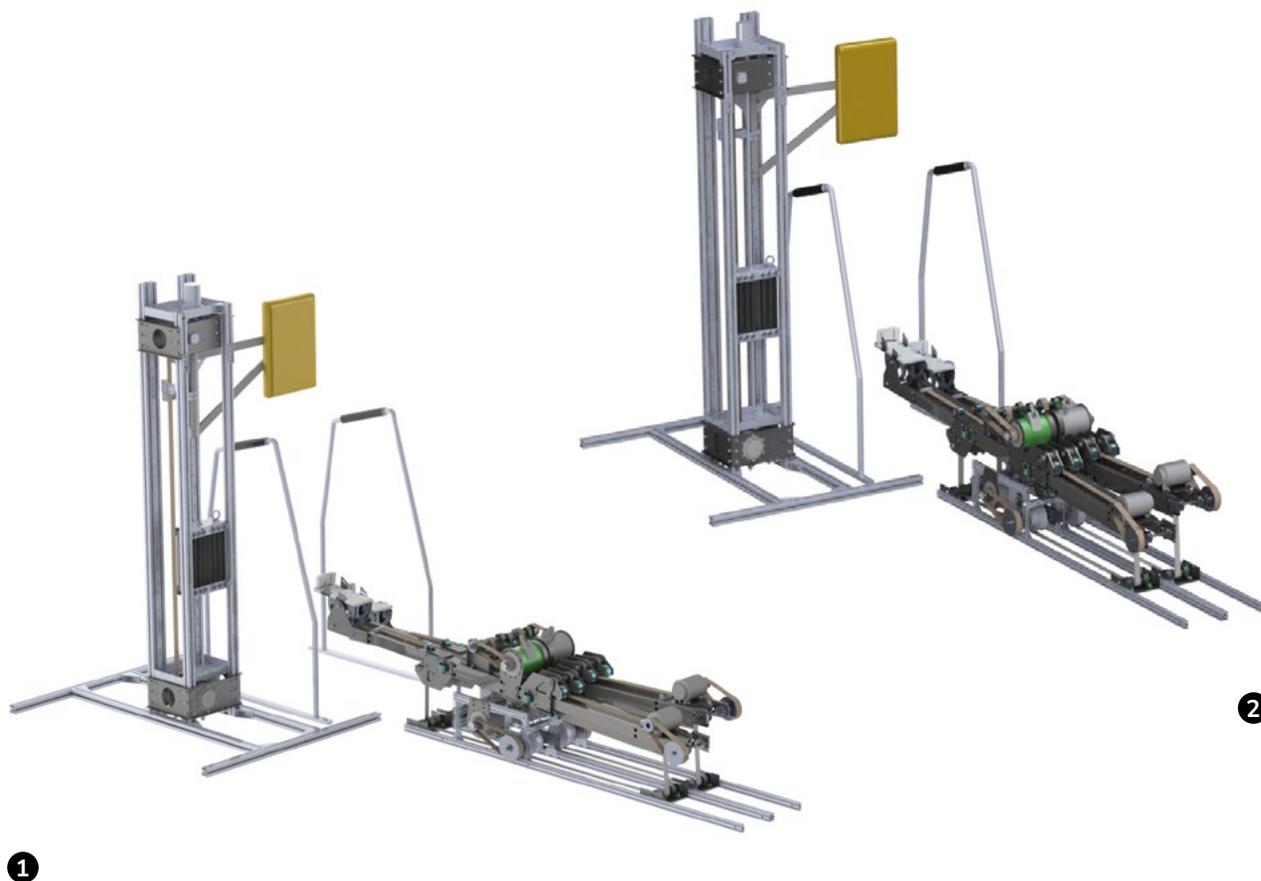
Создаваемый комплекс использует оригинальную мехатронную схему, которая позволяет облегчить и удешевить конструкцию по сравнению с аналогами. Примененная схема наиболее универсальна, позволяет использовать ее во всем диапазоне функциональных возможностей человека: от реабилитации пациентов с тяжелыми патологиями до спортивных тренажеров. Еще одно его потенциальное преимущество — это широкий набор датчиков физиологических параметров. Роботизированная реабилитация — по-прежнему область клинических исследований, где есть место и изучению фундаментальных механизмов физиологии нервной системы, и оптимизации терапевтических методик. Мониторинг состояния пациента — важный инструмент в руках медика.

В настоящее время создается предпромышленный образец, отлаживается его управляющее программное обеспечение. В этом году комплекс будет проходить доклинические испытания. Текущий уровень готовности технологии — TRL 4.

## **Контекст:**

Роботизированные устройства для реабилитации двигательных функций разрабатываются с начала столетия, пионером в их применении стала швейцарская фирма Hocoma, выпустившая на рынок комплекс Lokomat®. В последующие годы появилось еще несколько устройств аналогичного назначения. Эти устройства представляли собой экзоскелет, который воспринимает часть веса своего пациента и помогает пациенту идти по движущейся дорожке.

В последние годы были построены устройства с альтернативной кинематической схемой, ведущим разработчиком которой выступила Reha Technologies, Германия. Преимущества и недо-



**«Ежегодно многие миллионы людей в мире, особенно пожилые, переносят инсульты. Значительная часть из них нуждается в восстановлении навыков движения. Аппаратная реабилитация и гибкое программное обеспечение делают доступными различные методики и дают возможность использовать все современные протоколы».**

статки каждой из схем активно исследуются, и сложилось мнение, что каждая из них имеет свои области применимости.

Использованная авторами кинематическая схема объединяет достоинства обеих ранее предложенных и расширяет сферу применения тренажера до функционально подобной имитации всех важных типов движений конечностей (ходьба, подъем со стула, подъем по лестнице, преодоление небольших препятствий). На

ее основные компоненты поданы патентные заявки. Программное обеспечение, используя непрерывный мониторинг, позволит подстраивать методику и интенсивность тренировки под индивидуальные особенности пациента ■

---

**1.** Hermes prototype 1.

**2.** Hermes prototype 2.

# КОМПЬЮТЕРНАЯ ИГРА ДЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА



ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Московский тракт, 2

## Толмачев Иван Владиславович

кандидат медицинских наук, руководитель стратегического проекта СибГМУ программы «Приоритет-2030» «Бионические цифровые платформы», доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики СибГМУ, тел. +7-909-541-9329, ivantolm@mail.ru

**Объединенная команда кафедры медицинской и биологической кибернетики и кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ разработала систему для реабилитации после инсульта с помощью видеоигры «Dr. Numo».**

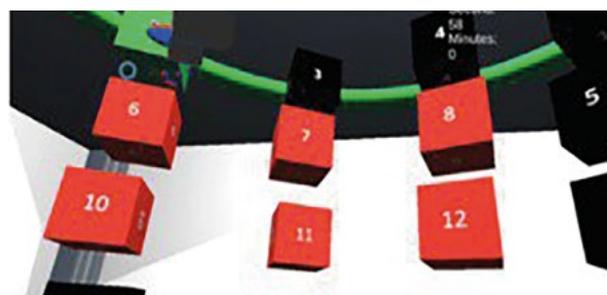
«Роботизированная нейрореабилитация — это направление медицинской двигательной реабилитации с использованием технологий VR/AR, геймификации и роботизированных устройств. Виртуальная реальность — VR — обычно не подходит для людей с нарушением равновесия, которое сопровождает многие неврологические заболевания. Ее можно применять только в позднем восстановительном периоде — спустя 60–90 дней после инсульта. Так как мы работаем с более ранним периодом, то применяем дополненную реальность — AR», — рассказывает доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики Иван Толмачев.

Он отмечает, что реабилитация после инсульта — сложный, долгий и дорогой процесс, она происходит в медицинских центрах, но пандемия коронавируса сократила эту возможность. Для реабилитации в домашних условиях ученые СибГМУ разрабатывают видеоигру «Dr. Numo», где пациент «прокачивает» своего персонажа, совершая определенные движения. Игра устанавливается на персональный компьютер, в процессе используется 3D-камера Intel RealSense. Также пользователь должен скачать приложение, чтобы связать игру с акселерометром, который встроен в каждый смартфон — это дополнительный способ оценки функции баланса у пациента.



«Во время реабилитационной тренировки пациент выполняет действия, которые диктует ему сценарий игры. Последовательность упражнений и конкретные задания разрабатывали врачи-неврологи. Данные о положении частей тела и об ускорении движений программа передает в реабилитационный центр лечащему врачу, который по набору физиологических параметров оценивает состояние пациента и корректирует набор упражнений. В дальнейшем мы хотим, чтобы система меняла программу самостоятельно», — поясняет Иван Толмачев.

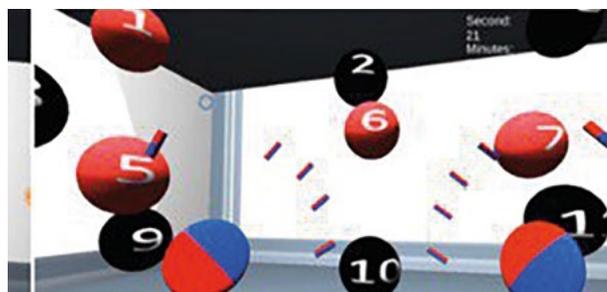
Работы ведутся с 2013 года. Результаты научного исследования, доказывающие эффективность применения разработанного подхода, приняты к публикации швейцарским научным журналом клинической медицины (Q1). В настоящее время у проекта появился партнер — компания «Полигонатор» из Таганрога, которая готова начать разработку программного продукта на основе существующего прототипа игры. На НИОКР потребуется больше 10 миллионов рублей, сейчас ученые ищут источники финансирования ■



а



б



в



г

2

1. Демонстрация разработки.
2. Скриншот упражнений.

# ПОТЕНЦИАЛ ИЗУЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНОГО МОЗГА



ФГБОУ ВО КрасГМУ  
им. проф. В. Ф. Войно-Ясегнецкого,  
г. Красноярск

## Лопатина Ольга Леонидовна

ведущий научный сотрудник ЦКП «Молекулярные и клеточные технологии», профессор, д.б.н.,  
тел. + 7-913-519-6622, ol.lopatina@gmail.com

**Социальный мозг — это новая концепция, которая отражает взаимосвязь между молекулярными процессами, протекающими в головном мозге, и проявляемым эмоциональным и социальным поведением. Взаимоотношения между людьми, родительская забота, любовь, доверие, альтруизм — всё это результат работы социального мозга, в основе которой лежат сложные и порой специфичные механизмы нейропластичности.**

Российско-японская лаборатория изучения социального мозга КрасГМУ использует междисциплинарные подходы для идентификации механизмов нейропластичности, лежащих в основе общих и специализированных эмоционально-когнитивных процессов при реализации социального поведения и реакции на действие социальных факторов. Это является основой для разработки новых методов диагностики и лечения заболеваний, проявляющихся нарушениями эмоциональной сферы и когнитивных функций (заболевания развития, нейродегенеративные заболевания).

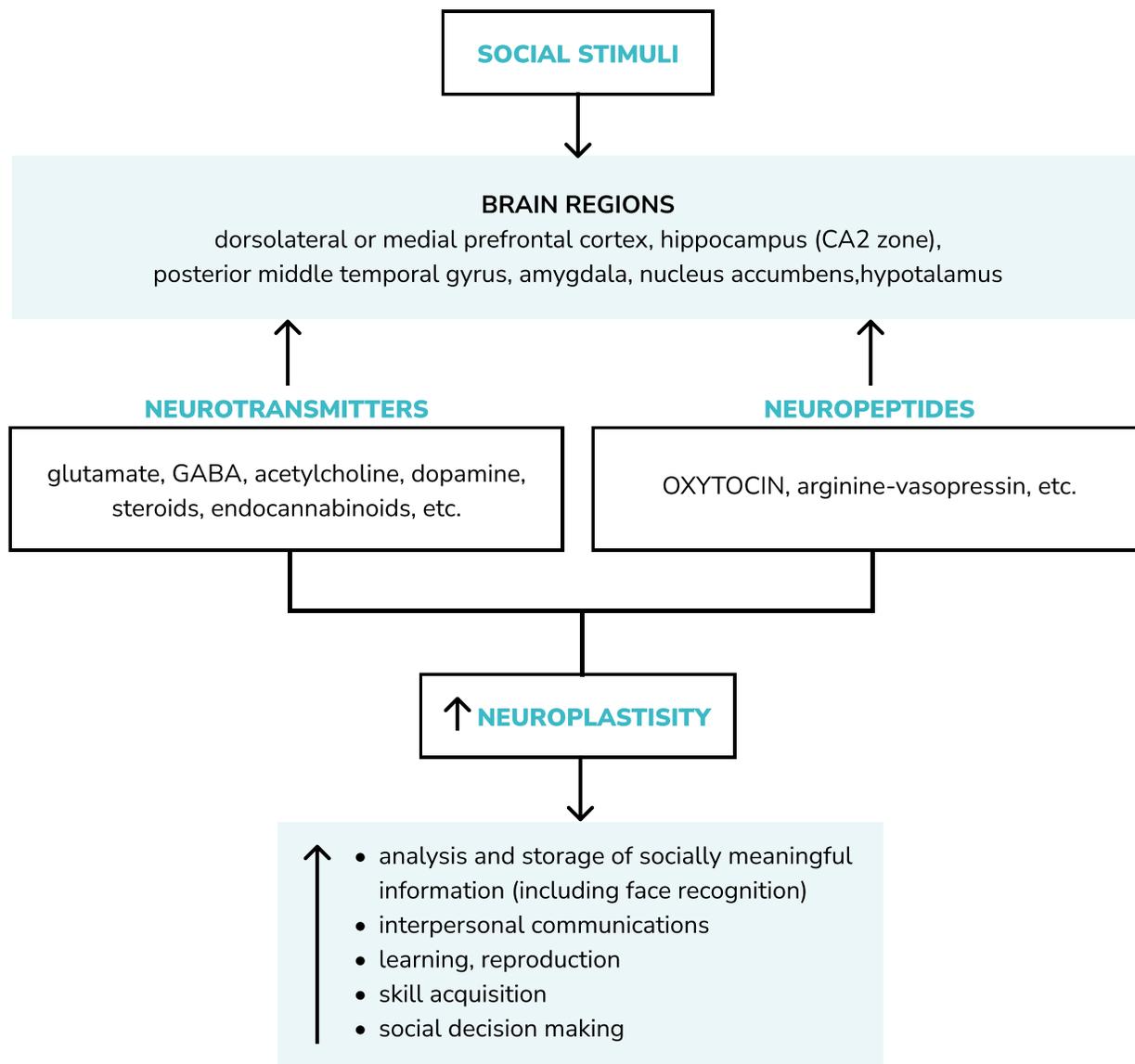
Процессы синаптогенеза, конкурентной элиминации синапсов, нейрогенеза, апоптоза, объединяемые термином «нейропластичность», во многом определяют такие сложные процессы, как запоминание, обучение, социальное поведение. Сложные формы поведения включают в себя социальные (социальная память/социальное распознавание, формирование социальных связей/сексуальное и родительское поведение, социальное предпочтение, межсамцовые взаимодействия/агрессия и конкуренция) и несоциальные (обучение и память/пространственная и непространственная, тревога и депрессия) формы поведения. С одной стороны, поведенческие реакции, в том числе и социальное поведение, контролируются разнообразными генами. С другой стороны, само социальное поведение может влиять на экспрессию генов, работу нейротрансмиттерных систем и нейропластичность. Важно отметить, что опыт-индуцированная пластичность головного мозга и генетическая предрасположенность определяют формирование феномена раннего программирования. В этом контексте, одним из ключевых моментов интеграции механизмов нейропластичности является активность лимбико-гипоталамо-гипофизарной системы, функционирование которой в зрелом мозге весьма чувствительно к действию стрессорных факторов.

Согласно классической точке зрения, взаимодействие основных компонентов лимбической системы (гипоталамус, миндалина, гиппокамп, лимбическая кора) координируется преимущественно эффектами глюкокортикоидных гормонов. Окситоцин модулирует широкий спектр социального поведения: материнская и отцовская забота, сексуальное поведение, социальная привязанность. У людей интраназально получаемый окситоцин усиливает межличностное доверие, контакт «глаза в глаза», распознавание знакомых лиц, а также возможность понимания эмоций других людей. Безусловно, разная степень экспрессии окситоцина и рецепторов к окситоцину лежит в основе различий между

индивидуумами в проявлении социального поведения как между видами, так и между индивидуумами внутри вида.

Значительный объем работ был выполнен нами совместно с японскими коллегами по изучению роли CD38 в регуляции секреции окситоцина в гипоталамо-гипофизарной системе и контроле социального поведения млекопитающих. Были получены экспериментальные

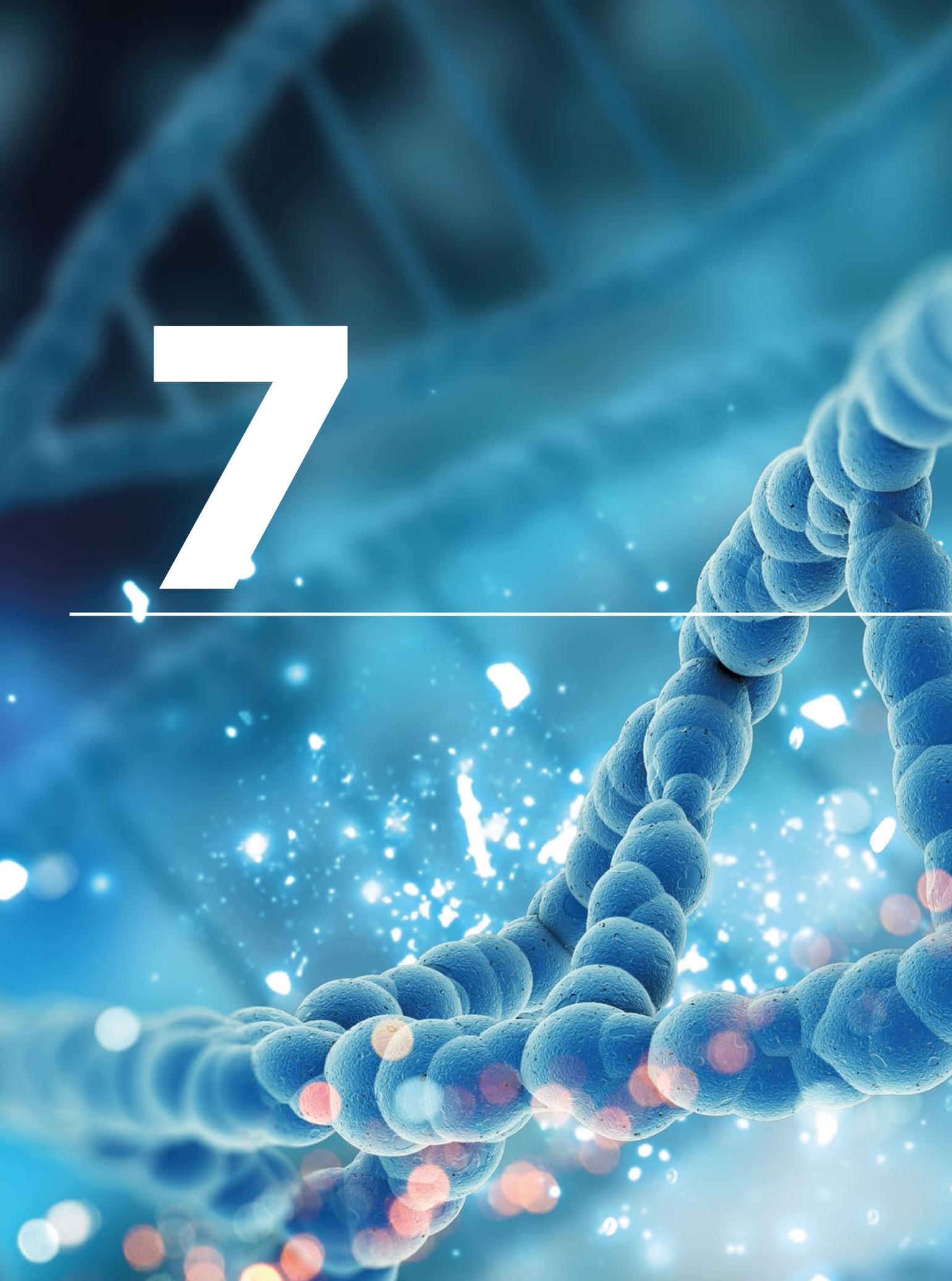
данные о CD38-опосредованной регуляции секреции окситоцина в головном мозге и нарушении этого механизма при дефиците социального поведения. В наших совместных работах с японскими коллегами доказано, что CD38-нокаутные животные являются релевантной экспериментальной моделью нарушений социального поведения, CD157-нокаутные мыши — моделью для изучения депрессивно-подобного поведения ■



Когнитивные функции и память о социальных взаимодействиях контролируются различными областями мозга и опосредованы различными нейротрансмиттерами (глутамат, ГАМК, ацетилхолин, дофамин, стероиды, эндоканнабиноиды и др.) и нейропептидами (окситоцин, аргинин-вазопрессин) у млекопитающих (Lopatina et al., 2018).

7

---



# ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

# ЭКСПРЕСС-МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОПОРОЗА

**N\*** Новосибирский  
государственный  
университет  
\*НАСТОЯЩАЯ НАУКА

Новосибирский  
национальный  
исследовательский  
государственный  
университет,  
г. Новосибирск

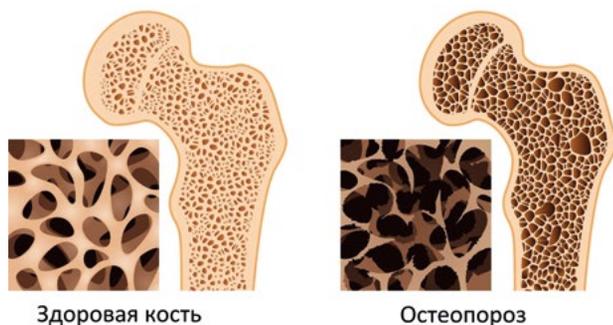
**Федин Константин Владимирович**

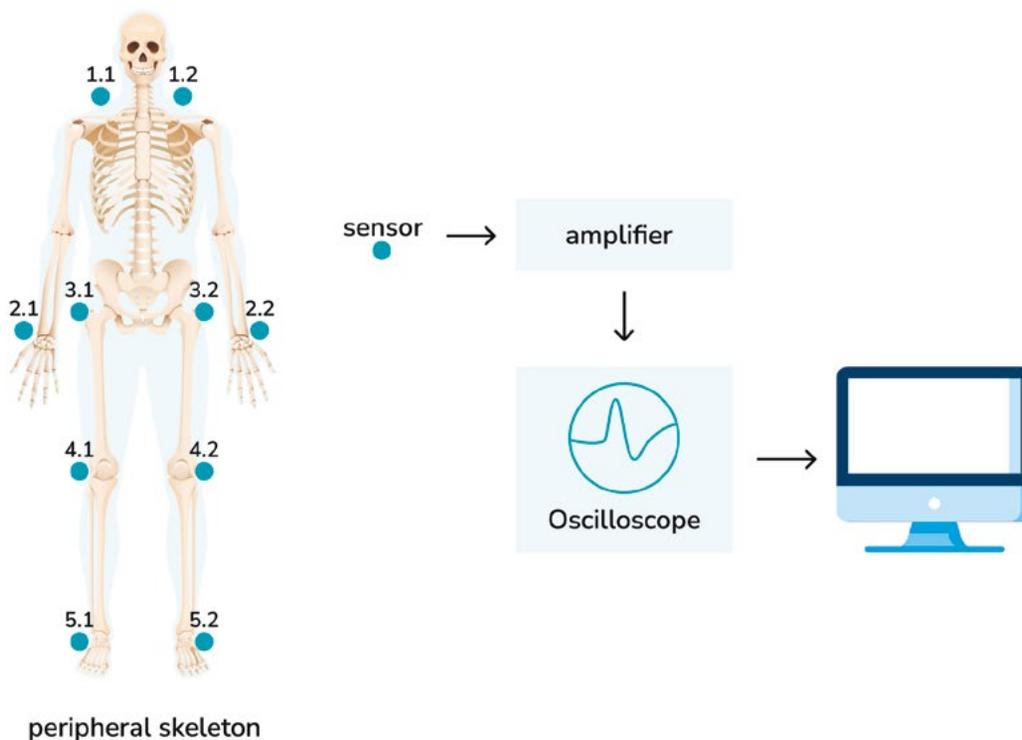
к.т.н., тел. +7-383-363-4297, ttc@nsu.ru

В НГУ разработан и запатентован новый нерадиационный метод экспресс-диагностики остеопороза по плотности костной ткани. Создан прибор «Остеоклик» для его осуществления на основе излучателя и регистраторов акустических волн. Прибор компактен, имеет высокую точность определения плотности костной ткани и высокое быстродействие (> 10 сек.). Оригинальное ПО позволяет строить трёхмерные модели. TRL=7.

Остеопороз — болезнь без симптомов. Диагноз ставится слишком поздно, когда ломается кость. Ежегодно в мире диагностируется 200 миллионов человек, тем не менее фиксируется 8,9 миллиона переломов костей в год (Рис. 1). Рынок диагностики оценивается в 6 млрд долларов в год. С большим охватом населения (диагностике подлежат люди старше 30 лет) прогнозируется рост рынка до 20 млрд долларов в 2030 году. Стандартная диагностика остеопороза производится посредством рентгенографии (радиационный метод). При этом часто имеются негативные побочные эффекты и противопоказания. Кроме того, это крупногабаритное и дорогостоящее оборудование, требующее квалифицированных специалистов и специальных помещений.

Для решения этой проблемы в НГУ разработан и запатентован (патент № RU 2750975 C1) акустический метод быстрой и безопасной диагностики остеопороза. Метод основан на выделении





стоячих волн из микросейсм периферического скелета человека. На поверхности тела в точках наблюдения размещены датчики, регистрирующие шумовые записи от акустического излучателя. По появлению в спектре шумовых записей квазирегулярных пиков устанавливают наличие стоячих волн. С помощью оригинального ПО рассчитывают добротность и по её величине оценивают плотность костной ткани. Прибор «Остеоклик», созданный для осуществления данного метода, компактен, не требует отдельных помещений, может располагаться на столе у врача. Работа с прибором не требует специальных навыков и может осуществляться средним медицинским персоналом.

Клинические испытания на 535 пациентах показали, что результаты, полученные методом НГУ, сопоставимы с результатами, полученными методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), при более низкой стоимости и отсутствии радиационного воздействия на пациента.

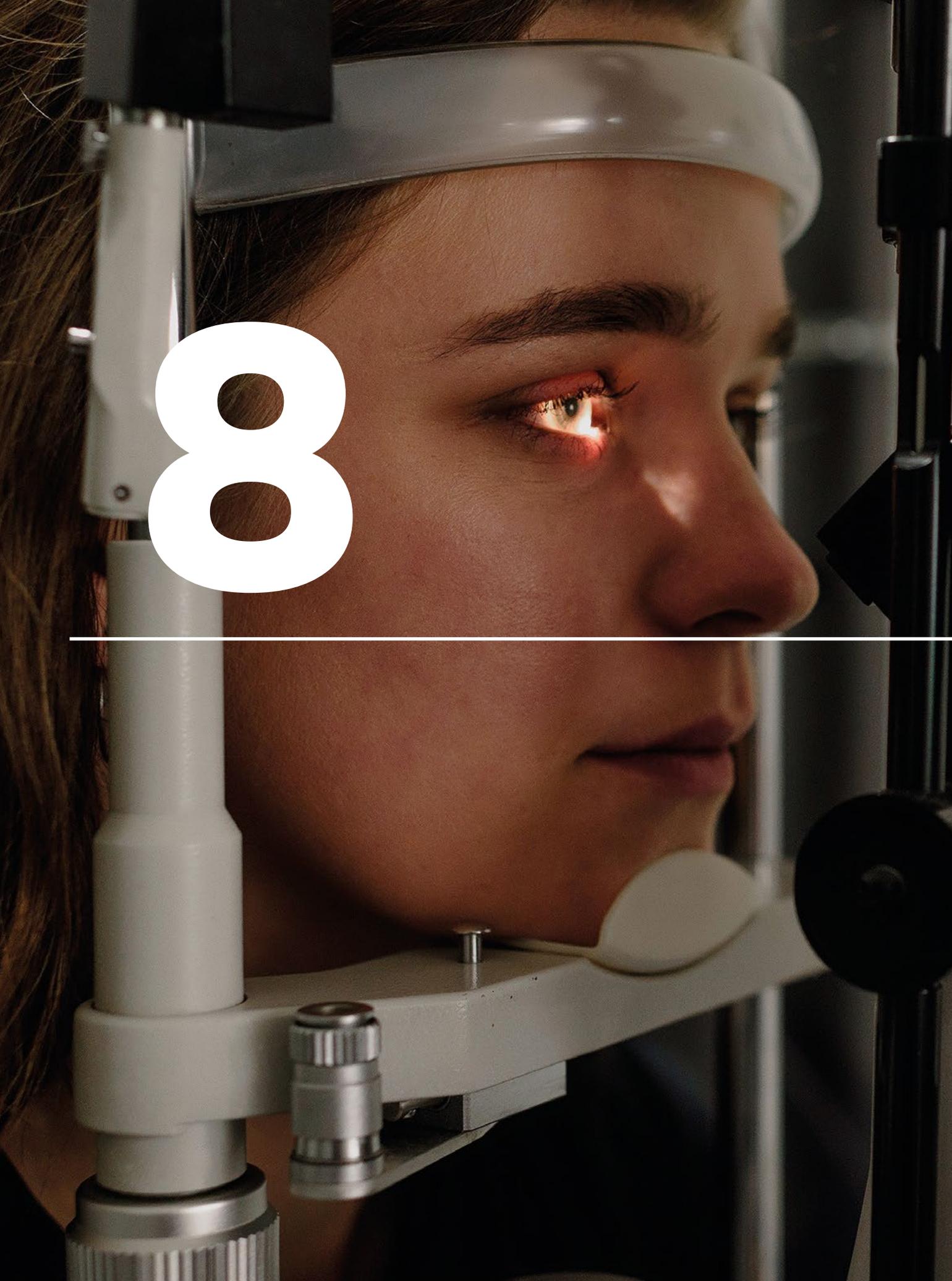
Методика прежде всего интересна при медицинских осмотрах в местах, где невозможна рентгеновская диагностика остеопороза — при

выездной диспансеризации населения, в сельских фельдшерских пунктах, частных клиниках и т. д. Экономический и социальный аспекты значительны — широкий охват населения при снижении на порядки затрат на диагностику остеопороза.

Разработчики предполагают различные формы сотрудничества с индустриальными партнёрами — от организации совместного производства до трансфера технологий. Цель разработчиков — снижение негативных последствий остеопороза: разрушения костной ткани, переломов и заболеваний костей.

Патент на изобретение № RU 2750975 С1. Авторы: Федин Константин Владимирович, Климонтов Вадим Валерьевич ■

1. Остеопороз и эффект остеопороза.
2. Схема методики экспресс-диагностики.



8

---

# офтальмология

102

Программа для дистантного  
скринингового обследования  
зрения

# ПРОГРАММА ДЛЯ ДИСТАНТНОГО СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЗРЕНИЯ



ФГАУ «НМИЦ «МНТК  
«Микрохирургия глаза» им. акад.  
С. Н. Фёдорова» Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации, Новосибирский  
филиал

## Черных Валерий Вячеславович

директор, д.м.н., профессор, тел. +7-913-379-6266,  
chernych@mntk.nsk.ru

## Плисов Игорь Леонидович

заведующий 3-м офтальмологическим отделением,  
тел. +7-913-913-0969, plisov\_rus@mail.ru

## Чернышевский Александр Леонидович

программист отдела медицинских информационных  
технологий, тел. +7-913-986-3763, nfmntk@mntk.nsk.ru

## Усачёва Надежда Сергеевна

программист отдела медицинских информационных  
технологий, тел. +7-952-931-6300, kolesnikova.n.s.k@ya.ru

Скрининг в медицине (англ. screening – просеивание) – методологический подход, используемый, в частности, для массового обследования населения (его отдельных контингентов) с целью выявления определённого заболевания (группы заболеваний) или факторов, способствующих развитию этого заболевания (факторов риска). Оптимальное скрининговое обследование должно отвечать трём требованиям: оно должно быть проведено максимально быстро, максимально полно охватить контингент обследуемых и требовать минимальных денежных затрат.

Регламент проведения скрининга, предложенного нами, подразумевает использование про-



граммы, размещённой на сайте нашей клиники через интернет-провайдера.

Обследование проводится в компьютерном классе одновременно группе из 5 школьников. В зависимости от количества проводимых тестов обследование занимает от 4 до 8 минут. Таким образом, за один академический урок возможно проведение скринингового обследования зрения всем ученикам среднестатистического по наполнению класса общеобразовательной школы (30–40 человек).

Разработка позволяет провести в интерактивном режиме четыре вида оптометрического и офтальмологического обследования.

1. Исследование остроты зрения: применяется таблица оптометрических опто типов Ландольта, которые считаются наиболее достоверными при исследовании этой функции центрального зрения. Угловой размер опто типов задаётся после количественной верификации тест-полоски перед проведением исследования работником школы, ответственным за проведение скрининга. Количество опто типов, предъявляемых пациенту, и количество допустимых ошибок строго соответствуют мировому стандарту при исследовании остроты зрения в офтальмологическом кабинете.
2. Определение состояния рефракции школьника на момент проведения обследования, её сдвиг в сторону гиперметропии или миопии — дуохромный тест: напомним, что близорукий человек видит более чёткими опто типы, расположенные на красном фоне, а дальнорукый — на зелёном. Тест является значимым: контроль рефракции на фоне школьной зрительной нагрузки позволяет судить о функциональной готовности к ней ребёнка. Полное контрольное офтальмологическое обследование в ряде случаев не подтвердило наличие у обследованного школьника близорукости, но выявленное при скрининге зрительное перенапряжение позволяет судить о высокой степени риска возникновения миопии.

3. Тест «лучистая фигура» позволяет выявить астигматизм путём субъективной оценки чёткости видения разнонаправленных отрезков лучистой фигуры. Если оптика физиологически относительно симметрична, то обследуемый не будет указывать на эти различия.
4. Тест Амслера позволяет косвенно выявить или исключить патологию макулярной зоны — участка сетчатки, ответственного за состояние центрального зрения.

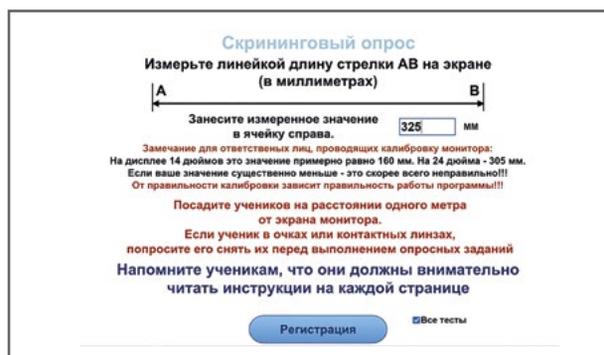
По завершении обследования результаты автоматически заносятся в базу данных и хранятся в ней персонализированно. Особенности введения паспортных данных обследуемых позволяют контролировать результаты скрининга вне зависимости от того, продолжает ли ребёнок обучаться в этой школе или другой после смены места жительства. С февраля 2008-го по декабрь 2021 года дистантный скрининговый опрос был проведён 208 996 школьникам из 190 школ г. Новосибирска и 76 519 школьникам из 615 школ Новосибирской области. Из них острота зрения 1,0–0,9 была выявлена у 111 746 человек (53,47 %) и у 46 585 (60,88 %) соответственно.

При оценке уровня готовности технологии (TRL) можно сделать вывод, что он соответствует TRL 9. Разработка удовлетворяет всем требованиям: инженерным, производственным, эксплуатационным — по качеству и надёжности. Возможна модификация по снижению себестоимости, развитию и эволюции системы. Функционирующая реальная система подтверждена в ходе реальной эксплуатации через успешное выполнение испытательных заданий. Продукт выпускается серийно.





Стартовая страница для входа в режим опроса



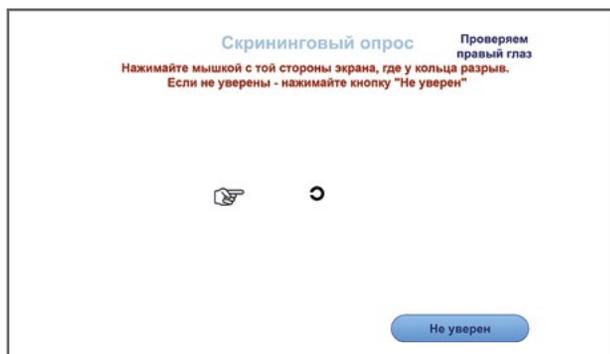
Этап калибровки монитора



Регистрация опрашиваемого учащегося



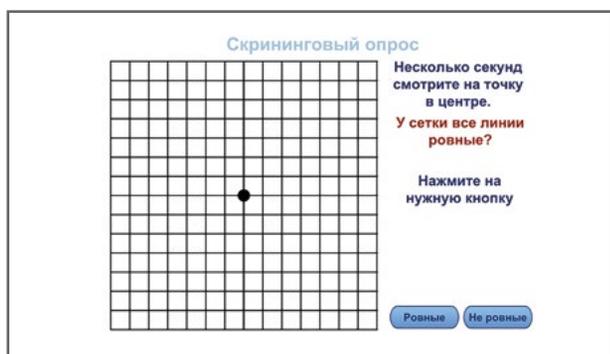
Тренировка-инструктаж перед началом проведения тестирования



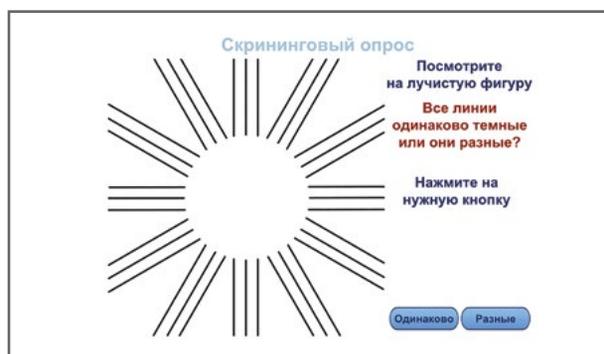
Задание № 1. Проверка остроты зрения правого глаза



Задание № 2. Проведение дуохромного теста для правого глаза



Задание № 3. Тест Амслера. Проверка правого глаза



Задание № 4. Тест на астигматизм. Проверка правого глаза

## ПРОТОКОЛ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО СКРИНИНГА

Дата теста (2011 г.)	Школа	Регион	Класс	Острота зрения		Дуохромный тест		Тест на астигматизм		Тест Амслера		Очки/линзы
				OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	
07.12	СОШ №169	Дзержинский р-н	7А	1	1			==	SS			нет
15.12	СОШ №169	Дзержинский р-н	11А	1	1	К	К	==	==			нет
19.12	СОШ №169	Дзержинский р-н	4Б	0	0	З		SS	SS		V	нет
07.12	СОШ №169	Дзержинский р-н	5А	0,9	0,6	З	З	SS	SS	V	V	нет
07.12	СОШ №169	Дзержинский р-н	5А	0,7	0,9	З	З	==	==			нет
16.12	СОШ №169	Дзержинский р-н	2Б	1	0,4			==	==			нет
15.12	СОШ №169	Дзержинский р-н	11	0,9	0,8	З		SS	SS			да
07.12	СОШ №169	Дзержинский р-н	9А	0,1	0,1	З	К	SS	SS			да

Несомненно, программа для дистантного скрининга зрения школьников является эффективной и оптимальной. Однако около 40 % человек при этом нуждается в столь же быстром и точном офтальмологическом обследовании для оперативного уточнения диагноза и принятия чёткого решения о назначения оптимального объёма лечебных мероприятий. Поскольку основной выявленной проблемой, приводящей к снижению качества центрального зрения, является аметропия, целесообразно следующим этапом обследования выполнить исследование рефракции. И этот этап должен максимально отвечать критериям скрининга (второго уровня): быстрым, всеобъемлющим и финансово мало-затратным.

Наиболее оптимальным для этих целей в настоящее время является использование переносного педиатрического авторефрактора Plusoptix в исполнении A12C. Возможен простой и быстрый обмен информацией между двумя базами данных (ДВС и Plusoptix) через Wi-Fi (WLAN). Суммарный объём оптометрической информации, полученной в результате проведения двух этапов скрининга, позволит разделить диагностические потоки школьников, нуждающихся в полном офтальмологическом обследовании: муниципальное поликлиническое звено или федеральные офтальмологические центры.

Разработанная программа для ЭВМ получила регистрацию в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам (Свид. о гос. регистр. 2009613536. Программа для дистантного скринингового обследования зрения (ДВС) / Черных В. В., Чернышевский А. Л., Плисов И. Л., Усачева Н. С.; зарегистр. 01.07.2009).

Во исполнение приказа министерства здравоохранения Новосибирской области и министерства образования Новосибирской области от 21.01.2021 № 82/123 «Об организации и проведении дистантного скринингового опроса обучающихся государственных общеобразовательных организаций Новосибирской области и муниципальных общеобразовательных организаций, расположенных на территории Новосибирской области» был проведён анализ результатов дистантного скринингового опроса обучающихся общеобразовательных организаций Новосибирской области (осенний этап 2021–2022 учебного года).

### Контекст

Основной задачей, стоящей перед детскими офтальмологами, является своевременное выявление и устранение факторов, препятствующих должному развитию зрительных функций

или способствующих их снижению. У детей первых 7 лет жизни финалом этих функциональных расстройств бинокулярного и монокулярного зрения является возникновение амблиопии — остроты зрения ниже возрастной нормы. Эта проблема диагностируется у 2–3 % населения вне зависимости от пола и у 1,2 % пациентов является неустранимой при позднем выявлении и несвоевременном назначении адекватных лечебных мероприятий.

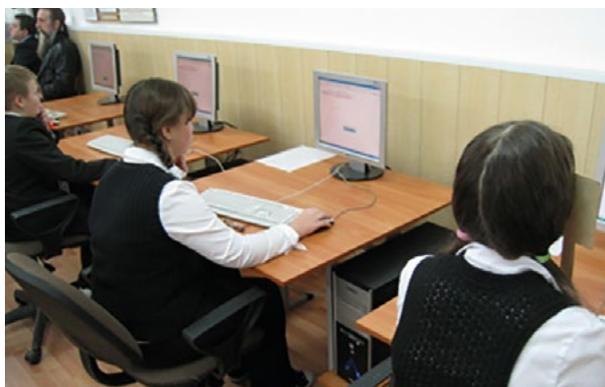
Следует подчеркнуть, что основными этиологическими причинами развития амблиопии является косоглазие, которое имеет место у 2–5 % детского населения (от 576 000 до 1 441 000 чел. в Российской Федерации). Причём около 10 % пациентов с нарушениями рефракции не ставится своевременный диагноз и не назначается адекватная очковая коррекция. Поэтому именно на выявление этих амблиогенных факторов должен быть направлен скрининг зрения у детей дошкольного возраста.

Анизометропическая амблиопия является наиболее частой при рефракционных нарушениях (до 50 % случаев из 75 % всех причин). На второе место среди причин ставятся нарушения глазодвигательной системы (19 %). В 27 % случаев причина является комбинированной. Однако дисбинокулярная амблиопия, сопутствующая косметическому дефекту (косоглазие), выявляется раньше (достоверно с 6 месяцев жизни), чем анизометропическая, поскольку признаки последней можно достоверно установить только при проверке по таблице в вербальном возрасте (в 2–3 года). В более старшем возрасте дети даже с оптимальной оптической системой подвержены риску развития миопии. По данным лите-

ратуры, в различных регионах эта рефракционная проблема может быть выявлена у 9,2–49,7 %.

Клиническая острота зрения может быть измерена различными способами и для самых разных целей. На второе место по своей актуальности выделяется исследование остроты зрения для скрининга (например, школьных тестов), чтобы предположить наличие или отсутствие глазных аномалий. Целесообразно, чтобы все оптоотипы в наборе оценивались для равной узнаваемости и калибровались на стандартный тестовый объект. Кольца Ландольта являются наиболее широко распространенным эталонным оптоотипом для тестирования зрения.

Внедрение проекта скринингового тестирования зрения школьников вызывает непосредственный интерес у структур Министерства науки и высшего образования и Министерства здравоохранения РФ ■



Проведение тестирования зрения школьников в компьютерном классе



Черных Валерий Вячеславович

### Личный комментарий от разработчика:

«Программа для дистантного скринингового обследования зрения позволяет в интерактивном режиме посетить кабинет офтальмолога и провести четыре основных вида оптометрического обследования. Наша программа соответствует трём основным требованиям для скрининга: тестирование проводится максимально быстро, максимально полно охватывает контингент обследуемых и требует минимальных денежных затрат».



9

---



# ИННОВАЦИОННАЯ ИНФРАСТРУКТУРА

110

Технология оздоровления  
воздушной среды помещений —  
экологический фитодизайн

# ТЕХНОЛОГИЯ ОЗДОРОВЛЕНИЯ ВОЗДУШНОЙ СРЕДЫ ПОМЕЩЕНИЙ — ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ ФИТОДИЗАЙН



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центральный сибирский ботанический сад Сибирского отделения Российской академии наук (ЦСБС СО РАН)

## Цыбуля Наталья Владимировна

к.б.н., научный сотрудник лаборатории фитохимии,  
тел. +7-953-803-2430, ntsybulya@yandex.ru

## Фершалова Татьяна Дмитриевна

к.б.н., старший научный сотрудник группы фитодизайна,  
тел. +7-383-339-9833, fershalova@yahoo.com

ЦСБС СО РАН предлагает научно обоснованные приемы использования фитонцидных и газопоглощающих свойств растений для формирования оптимального внутреннего озеленения дошкольных и образовательных организаций с длительным пребыванием детей. Цель разработки — достижение регламентированных показателей качества воздуха помещений и снижение рисков здоровью детей. Предлагается использование компактных композиций (фитомодулей) из совокупности тропических и субтропических растений, обладающих средоулучшающими свойствами в течение всего года, подобранных с учетом функционального назначения и объема помещения. Функции разработки — санирующая (антимикробная и газопоглощающая), профилактическая (повышающая защитные силы организма), эстетическая, познавательная для детей.

**Характеристика технологии.** Предложен ассортимент растений с выраженной и стабильной в течение года антибактериальной актив-

ностью (*Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*), антифунгальной (*Candida albicans*) [Цыбуля и др., 2017]. Разработан ассортимент растений с высокой и стабильной газопоглощающей способностью в отношении формальдегида и иных органических соединений (ацетальдегид, бензальдегид, акролеин) совместно с ИХКГ СО РАН [Дульцева и др., 2019]. Мониторинговые исследования в условиях различных типов помещений показали стабильное снижение колониеобразующих единиц общего микробного числа, условно-патогенной микрофлоры воздуха и формальдегида на 30–50 % после установки опытных растений. Растения, обладающие фитонцидным эффектом, обеспечивали защиту от ОРВИ на 65 % и снижали в 2,9 раза риски заболеваний, обусловленных воздушно-капельным механизмом передачи инфекции [Novikova et al., 2021].

**Области возможного использования** — детские дошкольные и образовательные организации, медицинские учреждения, офисы, общественные и жилые помещения.

**Степень готовности разработки к практическому применению.** Выполнены тестовые испытания данной разработки, подготовлены рекомендации в виде нормативного документа «Использование фитонцидных и газопоглощающих свойств растений для оздоровления воздушной среды в образовательных организациях» совместно с НИИ гигиены Роспотребнадзора. Подготовлены «Рекомендации по подбору растений для оздоровления воздушной среды в образовательных организациях», в которых изложены принципы внутреннего и наружного озеленения в детских образовательных организациях. Рассматриваются приемы использования фитонцидных растений в озеленении различных типов помещений и территорий дет-



а



б



а



б

1

Области возможного использования — детские дошкольные и образовательные организации, медицинские учреждения, офисы, общественные и жилые помещения.

ских учреждений, составлен перечень растений, применение которых должно быть ограничено или полностью исключено (ядовитые, с аллергизирующим действием).

**Сравнительная характеристика с известными разработками.** Технология представляет собой совокупность мероприятий, включающих предварительный анализ микробной и химической загрязненности, подбор ассортимента растений, обладающих средоулучшающими свойствами, с учетом выявленных негативных факторов и специфики конкретного помещения, дизайнерское оформление проекта, контрольные замеры состояния воздушной среды после установки растений, агротехнические приемы.

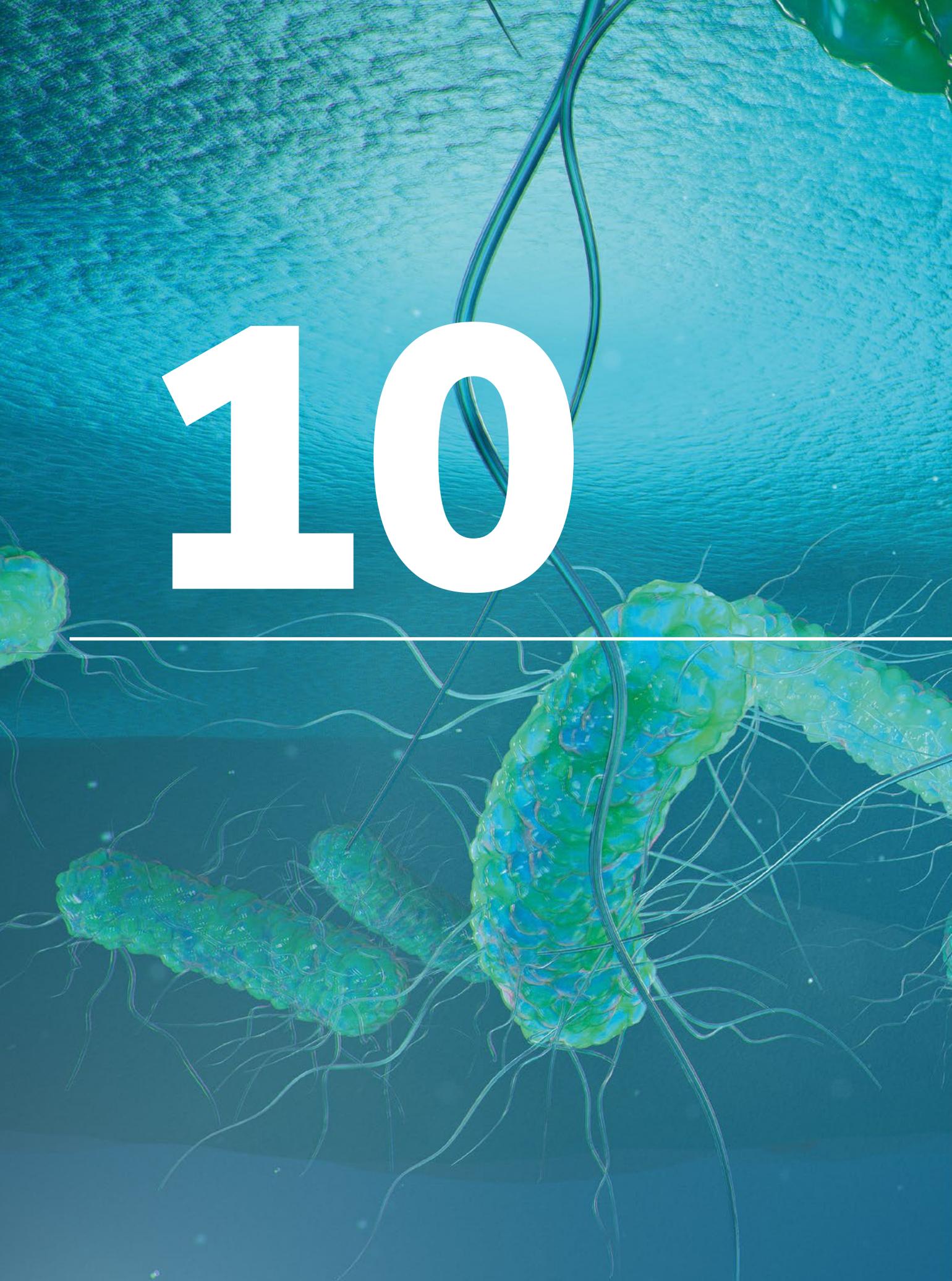
Получено авторское свидетельство «Экологический фитодизайн для образовательных учреждений в условиях Сибири: электронная библиотека». Отечественных аналогичных разработок не известно ■



2

**1.** Растения с высокой антимикробной и газопоглотительной активностью: хлорофитум хохлатый (*Chlorophytum comosum*) (а), фикус Бенжамина (*Ficus benjamina*) (б).

**2.** Примеры фитомодуля.



**10**

---

# микробиология

114

Технология получения вторичных метаболитов с противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А субтипов H3N2 и H5N1 в культурах «бородатых» корней лекарственных растений

116

Противовирусные и антибактериальные препараты широкого спектра действия

# ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

## В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА А СУБТИПОВ H3N2 И H5N1 В КУЛЬТУРАХ «БОРОДАТЫХ» КОРНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центральный сибирский ботанический сад Сибирского отделения Российской академии наук (ЦСБС СО РАН)

### Новикова Татьяна Ивановна

заведующий лабораторией биотехнологии, д.б.н., главный научный сотрудник, тел. +7-383-339-9825, tin27@mail.ru

### Амброс Елена Валерьевна

к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии, тел. +7-383-339-9829, ambros\_ev@mail.ru

### Железниченко Татьяна Витальевна

к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии, тел. +7-383-339-9829, zhelez05@mail.ru

### Коцупий Ольга Викторовна

к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории фитохимии, тел. +7-383-339-9818, olnevaster@gmail.com

### Банаев Евгений Викторович

д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории дендрологии, тел. +7-383-339-9702, alnus2005@mail.ru

Среди сезонных инфекционных заболеваний дыхательных путей грипп, вызывающий острую контагиозную инфекцию, остается одним из основных факторов заболеваемости и смертности людей, в связи с чем растет интерес к новым лекарственным препаратам – прежде всего растительного происхождения из-за их эффективности и более низкой токсичности по сравнению с синтетическими. Наиболее перспективной системой для наработки фармакологически значимых соединений является культивирование генетически трансформированных или «бородатых» корней.

В ЦСБС СО РАН впервые разработана технология рRi T-ДНК трансформации лекарственных растений *Nitraria schoberi* L. и *Astragalus penduliflorus* Lam. Получены стабильно растущие линии «бородатых» корней данных видов, продуцирующие большую биомассу в газо-вихревом биореакторе «VortexLab-10» и высокое содержание вторичных метаболитов в фитоэкстрактах. Эффективность технологии подтверждена ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»: фитоэкстракты из культур «бородатых» корней *N. schoberi* и *A. penduliflorus* имели высокую биологическую активность, которая проявлялась в том, что они эффективно ингибировали репродукцию вируса гриппа А субтипов H3N2 и H5N1 в культуре клеток MDCK и достоверно защищали лабораторных мышей при их ин-

фицировании вирусом гриппа в дозах, вызывающих 100 % летальный эффект (патент РФ № 2615376).

Разработанная технология позволяет получить экологически чистое стандартизированное сырье лекарственных растений *N. schoberi* и *A. penduliflorus*, которое может использоваться в качестве основы для новых высокоэффективных противовирусных пре-

паратов для профилактики и лечения гриппа. Более того, технологию можно модифицировать для получения биологически активных веществ из других видов лекарственных растений. Возможна передача технологии предприятиям, заинтересованным в расширении сырьевой базы для изготовления противовирусных средств и ассортимента противовирусных средств в отношении вируса гриппа А субтипов H3N2 и H5N1 ■



в



а



б



г

Интродуцированное растение *Astragalus penduliflorus* (а); проростки *A. penduliflorus* через 3 недели культивирования на безгормональной среде В5, используемые для трансформации *Agrobacterium rhizogenes*; «бородатые» корни *A. penduliflorus* через 4 недели культивирования на жидкой безгормональной среде В5 (б); культура «бородатых» корней *A. penduliflorus* в биореакторе «VortexLab-10» через 15 дней (в) и 30 дней культивирования (г).

# ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ



ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

## Сильников Владимир Николаевич

заведующий лабораторией органического синтеза  
ИХБФМ СО РАН, д.х.н., тел. +7-905-930-8185,  
silnik@niboch.nsc.ru



Пандемия, вызванная коронавирусом COVID-19, держит в напряжении население Земли уже более двух лет. Предсказать окончание пандемии в настоящее время невозможно, однако уже сейчас очевидно, что человечеству остро не хватает противовирусных препаратов широкого спектра действия — средств первой линии противовирусной обороны.

В настоящее время практически все противовирусные препараты прямого действия имеют в качестве мишени те или иные вирусные белки. С одной стороны, такие препараты являются высокоспецифичными и, соответственно, малотоксичными. С другой стороны, высокая вариабельность вирусных белков приводит к быстрой выработке резистентности со стороны вирусов к таким препаратам. Время, необходимое для проведения полноценных доклинических и клинических испытаний, с одной стороны, и скорость появления новых штаммов, которую мы наблюдаем в случае пандемии Covid-19, с другой стороны, позволяют сделать однозначный вывод о необходимости поиска противовирусных препаратов широкого спектра действия, направленных на другие, более консервативные мишени. Такой мишенью, с нашей точки зрения, может служить вирусная РНК. Еще в 60-х годах XX века академиком РАН Салгаником Р. И. было предложено использовать природный фермент — РНКазу «А» для лечения клещевого энцефалита. Однако природные ферменты обладают рядом недостатков, сдерживающих разработку противовирусных препаратов на их основе. РНКазы, выделяемые из организмов животных, требуют тщательной и дорогостоящей очистки от сторонних белков. Будучи белковыми молекулами, они способны вызывать иммунный ответ организма, пероральный прием препаратов на их основе невозможен. Большой размер молекул затрудняет их проникновение через вирусную оболочку. Кроме того, есть ограничения на условия и продолжительность их хранения. Следствием всего вышперечисленного является тот факт, что по прошествии более 50 лет с момента регистрации препарата в 1968 году, РНКазы «А» до сих пор остаются единственным официально разрешенным к применению противовирусным препаратом на основе РНКаз.

В лаборатории органического синтеза ИХБФМ СО РАН были разработаны искусственные рибонуклеазы (иРНКазы) – низкомолекулярные соединения, способные аналогично природному ферменту расщеплять РНК. И хотя эффективность расщепления РНК такими соединениями ниже, нежели у РНКазы «А», иРНКазы лишены вышеперечисленных недостатков, присущих природным ферментам.

На базе проведенных исследований институтом получен ряд патентов, обеспечивающих приоритет в создании противовирусных и антибактериальных препаратов на основе искусственных рибонуклеаз.

В рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности до 2020 года и дальнейшую перспективу» в ИХБФМ СО РАН были выполнены испытания двух потенциальных противовирусных препаратов широкого спектра действия, направленных на лечение вирусных заболеваний, осложненных бактериальными инфекциями.

На базе одного из протестированных соединений индустриальным партнером ИХБФМ СО РАН после серии испытаний был создан первый и пока единственный противовирусный ветеринарный препарат на основе искусственных ри-

бонуклеаз, активный в отношении РНК-содержащих вирусов. В настоящее время под торговыми марками «Тривирон» (препарат для перорального применения) и «Тривиджект» (инъекционная форма) он уже широко применяется в ветеринарной практике на территории России и Беларуси для лечения сельскохозяйственных и домашних животных.

Для второго, более перспективного соединения, показавшего высокую активность в отношении различных вирусов, был проведен полный цикл доклинических испытаний и подготовлены документы для проведения первой фазы клинических испытаний в качестве препарата для лечения гриппа, осложненного бактериальными инфекциями. ИХБФМ СО РАН находится в поисках партнера для финансирования дальнейших испытаний.

В настоящее время в распоряжении института имеется ряд соединений, на базе которых могут быть созданы новые противовирусные и антибактериальные препараты (в том числе активные в отношении антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов). Данные соединения также могут быть использованы при создании средств для дезинфекции поверхностей и бытовых моющих средств с высоким антибактериальным эффектом ■





11

---

# педиатрия

120

Лечение спазматического кашля  
при коклюшной инфекции у детей

# ЛЕЧЕНИЕ СПАЗМАТИЧЕСКОГО КАШЛЯ ПРИ КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ



НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России;  
Кемеровская область, Кузбасс,  
г. Новокузнецк, проспект Строителей, 5

## Лютина Елена Ивановна

заместитель директора по науке и развитию, д.м.н.,  
тел. +7-903-908-2309, elenlutina@mail.ru

**В. К. Таточенко, М. Д. Бакрадзе, Е. С. Журавлева,  
А. Н. Лызлов, Т. И. Борщикова, Г. А. Арутюнова**

Коклюш — острое инфекционное заболевание преимущественно детского возраста, возбудителем которого является грамотрицательная палочка *Bordetella pertussis*. Он характеризуется циклическим течением и приступообразным спазматическим кашлем. Главная особенность коклюша, на которую указывают многие авторы, обуславливающая широкое повсеместное распространение заболевания, — это восприимчивость человека к инфекции в любом возрасте, начиная с первых дней жизни. В литературе описаны случаи заболевания начиная с первой недели жизни. При тесном семейном контакте индекс контагиозности может достигать 100 %.

Коклюш особенно тяжело течет и дает осложнения у детей первых месяцев жизни: с коротким катаральным периодом, более длительным периодом спазматического кашля, репризами и/или приступами апноэ. Основные осложнения: пневмония и/или ателектазы (25 %), судороги (3 %), энцефалопатия (1 %), легочная гипертензия, являющиеся нередко причиной летальных исходов. В общих анализах крови часто гиперлейкоцитоз с цифрами  $75 \times 10^9/\text{л}$  и выше, протекающий по типу лейкомоидных



Лютина Елена Ивановна

реакций с лейкоцитарными тромбами в легочных сосудах и развитием рефрактерной гипоксемии и легочной гипертензии, вынуждает иногда использовать методы лейкодеплеции. Факторы высокого риска: недоношенность, задержка внутриутробного развития, патология дыхательной, сердечно-сосудистой систем и ЦНС.

Актуальность проблемы коклюша обусловлена тем, что это самостоятельная нозологическая единица (МКБ-10 A37), представляющая собой разную по степени тяжести течения инфекцию, с одной стороны, относится к группе

управляемых с помощью вакцинации заболеваний. С другой стороны, коклюш в отсутствие иммунопрофилактики у детей первых месяцев жизни становится заболеванием, угрожающим не только здоровью, но и жизни младенцев.

Основной клинический симптом при данном заболевании — это приступообразный спазматический кашель, который имеет специфичный неконтролируемый характер. Многократные повторные приступы изматывают ребенка, существенно ухудшая качество его жизни и жизни семьи. На пике тяжелого приступа кашля возможны приступы апное, а в крайне тяжелых случаях — длительная остановка дыхания, приводящая к фатальной гипоксии. Степень тяжести болезни также определяется по количеству эпизодов спазматического кашля: легкая — 10–15 приступов за сутки, среднетяжелая — 15–25 приступов и тяжелая — 30–60 приступов в сутки.

К проблемам лечения данной категории пациентов можно отнести то, что долгое время терапия коклюша сводилась к назначению противокашлевых и антибактериальных препаратов. Вместе с тем медикаментозная терапия коклюшной инфекции должна быть направлена на основное патогенетическое звено — на воспалительный процесс в трахеобронхиальном дереве.

Для повышения терапевтической эффективности лечения спазматического кашля у детей нами предложен способ лечения ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) при различной степени тяжести течения коклюша за счет основного воздействия на патогенетическое звено — воспаление трахеобронхиального дерева, а также снижение риска осложнений применения системных глюкокортикостероидов.

Гетерогенность различных форм коклюша обуславливает отсутствие единого общепринятого стандарта лечения таких больных. Однако используемые на сегодняшний день схемы терапии коклюша не позволяют достичь желаемого результата. Поэтому разработка эффективных способов лечения коклюшного кашля является актуальной проблемой современной медицины и педиатрии в частности.

Способ лечения спазматического кашля при коклюшной инфекции у детей включает назначение ингаляционного глюкокортикостероида будесонида. Лечение проводят у детей, включая непривитых младенцев первых месяцев жизни, при легкой, среднетяжелой и тяжелой формах коклюша с помощью небулайзерного введения будесонида в дозе 0,25–0,5 мг 2–3 раза в сутки с интервалом 8–12 часов общей продолжительностью до 8 недель в зависимости от степени тяжести заболевания. При легкой степени тяжести заболевания и частоте спазматического кашля от 1 до 10 приступов будесонид вводят в дозе 0,25 мг 2 раза в день с интервалом 12 часов продолжительностью до 2 недель. При средней степени тяжести заболевания и частоте спазматического кашля от 11 до 20 приступов будесонид вводят в дозе 0,25 мг 3 раза в день с интервалом 8 часов либо 0,5 мг 2 раза в день с интервалом 12 часов, продолжительностью до 4 недель. При тяжелой степени тяжести заболевания и частоте спазматического кашля свыше 20 приступов будесонид вводят в дозе 0,5 мг 3 раза в день с интервалом 8 часов, продолжительностью до 2 недель, либо 0,5 мг 2 раза в день с интервалом 12 часов, продолжительностью до 2 недель. При этом проводят корректировку дозировки и продолжительности применения ингаляций будесонидом в зависимости от изменения частоты спазматического кашля и степени тяжести заболевания в течение курса лечения.

#### Новизна изобретения:

1. Используется не системный, а местный ГКС препарат, который обладает рядом преимуществ: доставляется ингаляционным способом в очаг воспаления. Низкая биодоступность лекарственного средства позволит существенно уменьшить риск побочных эффектов системных ГКС.
2. Эффективность лечения достигается ранним (при появлении первых приступов спазматического кашля в дневное и ночное время, реприз и/или приступов

апное) и длительным (учитывая патогенез заболевания) назначением ИГКС у детей, включая непривитых младенцев первых трёх месяцев жизни.

3. Рекомендуется использовать ИГКС начиная с легкой формы заболевания, так как степень тяжести при коклюше в отсутствие противовоспалительной терапии со временем только нарастает. При этом длительность легких форм заболевания в виде изнуряющего спазматического кашля (в отсутствие лечения) может достигать 2-4 месяцев.

**Совокупность существенных признаков позволяет получить новый технический результат:**

- Мощная противовоспалительная терапия (к которой относятся глюкокортикостероиды), назначенная в ингаляционной форме в ранние сроки заболевания вне зависимости от тяжести исходного состояния, позволит быстрее добиться противовоспалительного эффекта в бронхах, снизит выраженность симптомов путем уменьшения отека слизистой бронхов, продукции слизи, образование мокроты, а также уменьшит гиперреактивность дыхательных путей и тем самым сократит длительность спазматического периода и улучшит исходы заболевания.
- Длительное назначение местных ингаляционных ГКС с помощью небулайзерной

терапии, являясь неинвазивным методом (что очень важно в детской практике), даст возможность избежать ряда побочных эффектов, свойственных системным ГКС.

- Раннее назначение ИГКС позволит существенно сократить период дневного и, что особенно важно, ночного спазматического кашля, улучшив качество жизни пациентов и их родителей.

Для применения будесонида используют компрессорные либо мембранные небулайзеры. Суспензию будесонида смешивают с 2 мл 0,9% раствора хлорида натрия. В случаях развития синдрома бронхиальной обструкции допустимо одновременное использование будесонида и бронхолитиков (сальбутамол, фенотерол, ипратропиум бромид) в возрастных дозах. Разбавленную суспензию следует использовать в течение 30 мин. После ингаляции следует прополоскать рот водой для снижения развития кандидоза ротоглотки. В случаях, когда ребенок не может самостоятельно сделать вдох через небулайзер, применяется специальная маска. Для предотвращения раздражения кожи после использования маски следует промыть кожу лица водой. Рекомендуется регулярно проводить очистку небулайзера в соответствии с указаниями. Камеру небулайзера, мундштук или маску следует очищать после каждого применения. Камеру небулайзера, мундштук или маску моют теплой водой, используя мягкий детергент или в соответствии с инструкциями ■

**Формула изобретения**

Способ лечения спазматического кашля при коклюшной инфекции у детей, включающий назначение ингаляционного глюкокортикостероида будесонида и отличающийся тем, что лечение проводят у детей, включая непривитых младенцев первых месяцев жизни, при легкой, среднетяжелой и тяжелой формах коклюша с помощью небулайзерного введения будесонида в дозе 0,25-0,5 мг 2-3 раза в сутки с интервалом 8-12 часов общей продолжительностью до 8 недель в зависимости от степени тяжести заболевания. Корректировку дозировки и продолжительности применения ингаляций будесонидом проводят в зависимости от изменения частоты спазматического кашля и степени тяжести заболевания в течение курса лечения.



IX Международный форум технологического развития

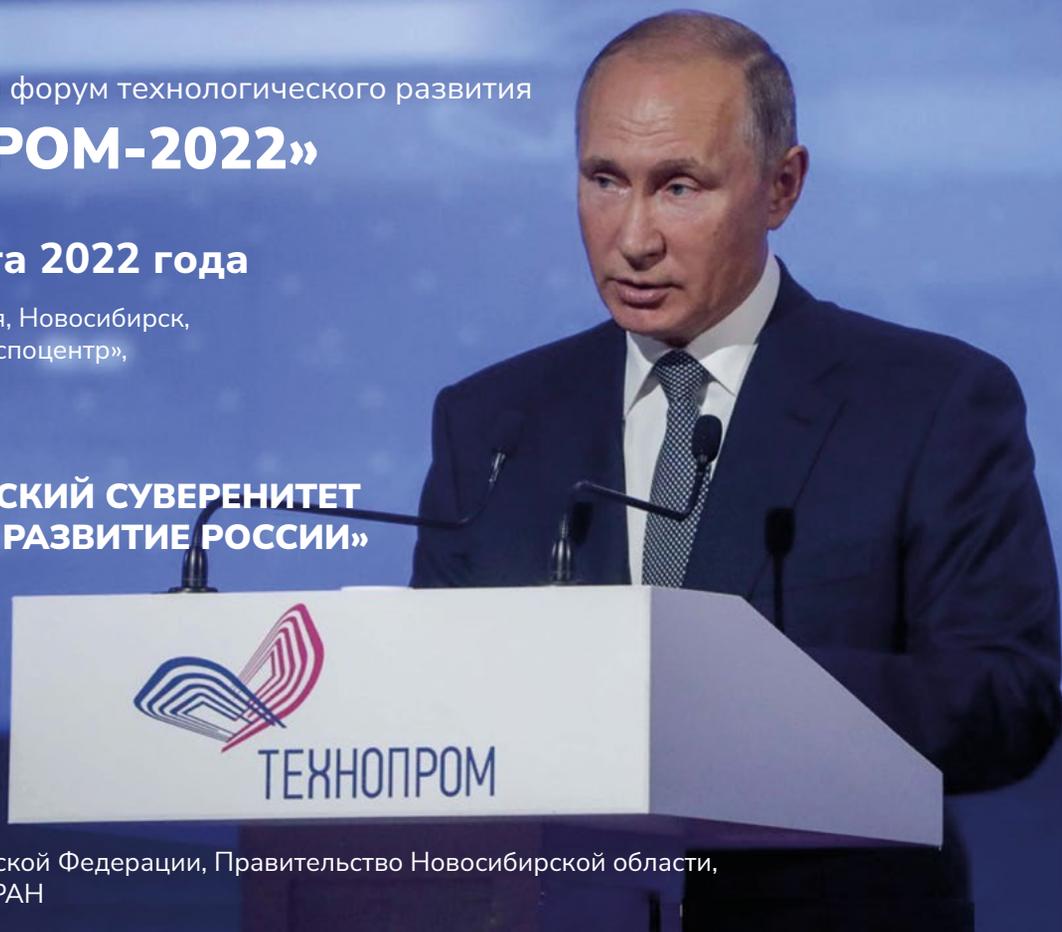
# «ТЕХНОПРОМ-2022»

23 – 25 августа 2022 года

Российская Федерация, Новосибирск,  
МВК «Новосибирск Экспоцентр»,  
ул Станционная, 104

Тема форума:

**«ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ СУВЕРЕНИТЕТ  
И УСТОЙЧИВОЕ РАЗВИТИЕ РОССИИ»**



**Организаторы:**

Правительство Российской Федерации, Правительство Новосибирской области,  
Сибирское отделение РАН



## СО РАН — 65 ЛЕТ!

*«Считать основной задачей Сибирского отделения Академии наук СССР всемерное развитие теоретических и экспериментальных исследований в области физико-технических, естественных и экономических наук, направленных на решение важнейших научных проблем и проблем, способствующих наиболее успешному развитию производительных сил Сибири и Дальнего Востока».*

*Из Постановления Совета министров СССР № 564 от 18 мая 1957 г.*

**Сибирское отделение РАН сегодня** — крупнейший интегратор и основной эксперт научно-исследовательских, научно-образовательных, опытно-конструкторских и производственных организаций востока России.

**18 мая 2022 г., 10:00**, новосибирский Академгородок, Малый зал Дома ученых — торжественное расширенное заседание президиума СО РАН (смешанный формат).

**16-22 мая 2022 г.**, города Сибирского макрорегиона — мероприятия научной, деловой, дискуссионной, культурной и спортивной программы (уточняется).

Ответственный секретарь оргкомитета,  
помощник главного ученого секретаря СО РАН

**Ти Сергей Вадимович,**  
sti@sb-ras.ru, тел. +7-913-450-1404

# День Академгородка 2022

18 сентября

Драйв и творчество — диалог поколений — наш общий праздник

День Новосибирского Академгородка — ежегодный праздник, учрежденный президиумом Сибирского отделения РАН в 2019 году по инициативе председателя СО РАН академика Валентина Пармона.

18 сентября 2022 года

В основной День Академгородка-2022 на открытых площадках и в залах пройдут

- хакатоны и экспертные сессии,
- лекции для школьников и студентов,
- уличные выставки и творческие мастерские,
- концерты и веселые старты,
- экскурсии по лабораториям, музеям, институтам и по Новосибирскому научному центру... и не только.

Закончится все флэшмобом **#ОбнимиАкадем** и гала-концертом в Доме ученых СО РАН.



Есть идеи?

Оргкомитет: l.batraeva@sb-ras.ru, +7-(383)-217-45-78 [www.day.akademgorodok2.ru](http://www.day.akademgorodok2.ru)

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР СО РАН

ПО ПРОБЛЕМАМ ТРАНСГРАНИЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ  
В СЕВЕРНОЙ И СЕВЕРО-ВОСТОЧНОЙ АЗИИ (МНЦТВ)

Образован в 2019 году как структурное подразделение Сибирского отделения РАН, на сетевой основе координирующее исследования и разработки институтов Отделения по проблемам экономических, научно-технологических, экологических, медико-санитарных и гуманитарных взаимодействий со странами Северо-Восточной Азии (СВА).

Приоритетными направлениями деятельности Центра являются:

- проведение научных исследований по проблемам трансграничных взаимодействий;
- экономическое сопровождение проектов научно-технологического сотрудничества институтов СО РАН с научными центрами, регионами и компаниями стран СВА;
- организация международных форумов, конференций и семинаров;
- содействие в реализации программ обучения студентов и аспирантов из стран Северо-Восточной Азии в ведущих университетах Сибири, а также программ стажировки научных сотрудников СО РАН в научных центрах СВА;
- научное и экономическое сопровождение проектов взаимодействия российских высокотехнологичных компаний с компаниями стран СВА.

**Селиверстов Вячеслав Евгеньевич**

Директор МНЦТВ, д.э.н., [sel@sb-ras.ru](mailto:sel@sb-ras.ru),  
тел. +7-383-330-8954; +7-383-238-3741

**Темир-оол Айдыс Павловна**

Ведущий специалист МНЦТВ, [ondar@sb-ras.ru](mailto:ondar@sb-ras.ru);  
тел. +7-383-238-3741

Сетевыми партнерами МНЦТВ являются около 50 академических институтов, университетов, высокотехнологичных компаний, неправительственных организаций России, Китая, Монголии, Японии, Южной Кореи, Казахстана, Киргизии.

