

## ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Член-корреспондент РАМН ШЛЯКТО Е. В., ЦЫРЛИН В. А., ПЕТРИЦЕВ Н. Н., ГАЛАГУДЗА М. М., ЗВЕРЕВ Д. А., АНИСИМОВ С. В., КУРАПЕЕВ Д. И., КОРОЛЕВ Д. В., ЛЕБЕДЕВ Д. С.

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург

Шлякто Е. В., Цырлин В. А., Петрицев Н. Н., Галагудза М. М., Зверев Д. А., Анисимов С. В., Курапеев Д. И., Королев Д. В., Лебедев Д. С. Инновационные технологии в профилактике, диагностике и терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 4. С. 113–120. ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, 197341, ул. Аккуратова, д. 2.

Внедрение инновационных разработок в клиническую практику приводит к существенному улучшению результатов лечения социально значимых болезней и снижению затрат на реабилитацию пациентов. Инновационные технологии находят применение как в предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний, так и в их терапии. В статье дается краткое описание инновационных проектов, находящиеся на разных стадиях реализации и посвященных созданию высокотехнологичных методов скрининга, диагностики и терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Особое внимание уделено описанию предполагаемого социального и экономического эффекта от внедрения разрабатываемых продуктов, технологий и услуг.

*Ключевые слова:* инновационные технологии, кардиология, кардиохирургия, ишемическая болезнь сердца.

Shlakhto E. V., Tsyrlin V. A., Petrischev N. N., Galagudza M. M., Zverev D. A., Anisimov S. V., Kurapeev D. I., Korolev D. V., Lebedev D. S. Innovative technologies in prophylaxis, diagnostics and treatment of cardiovascular diseases // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 4. P. 113–120. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center, St. Petersburg, 197341.

Introducing innovative approaches into the clinical practice leads to a substantial improvement of treatment results for socially important diseases and to a reduction of rehabilitation costs. New technologies are used in the prophylaxis as well as treatment of cardiovascular diseases. This article gives a brief description of the innovative projects in various stages of realization, aimed to develop high-technology methods for screening, diagnostics and treatment of cardiovascular diseases. We especially focus on the description of the social and economic effect expected from introducing the new products, technologies and services.

*Key words:* innovative technologies, cardiology, cardiosurgery, ischemic heart disease.

Развитие и поддержка инновационной деятельности являются важной составной частью государственной социально-экономической политики. В целом под инновацией в настоящее время понимают авторскую научную разработку, завершившуюся созданием нового продукта, технологии или услуги и внедрением их в практику. Очень важным критерием инновационной деятельности является обязательное наличие дополнительной экономической или общественной выгоды.

Для медицинской практики целесообразно выделять следующие основные этапы инновационного процесса:

1) проблемно-ориентированная научно-исследовательская работа, в результате которой создаются новые конкурентоспособные способы профилактики, диагностики и терапии, ведущие к снижению показателей заболеваемости и смертности;

2) защита авторских прав, результатом которой является получение патента на изобретение, авторского свидетельства на программный продукт или полезную модель;

3) разработка плана внедрения в практику полученного на первом этапе наукоемкого продукта, включая составление технико-экономического обоснования, прогнозирование спроса, затрат на организацию производства и др.;

4) взаимодействие с промышленными предприятиями (в том числе малыми предприятиями) с целью поиска базы для опытного и серийного производства наукоемкой продукции или технологического обеспечения;

5) производство опытной партии продукта инновационной деятельности и его апробация; подтверждение конкурентных преимуществ разработанного продукта;

6) наращивание масштабов производства до уровня промышленного производства; маркетинговые исследования и организация сбыта продукции.

В 2009 г. сотрудниками ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» (далее ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова) совместно с сотрудниками других научно-исследовательских, лечебно-профилактических и образовательных



учреждений Санкт-Петербурга инициирован ряд инновационных проектов, направленных на повышение качества диагностики и терапии социально значимых заболеваний.

Один из инновационных проектов, осуществляемых в ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова, посвящен созданию биологических микрочипов для молекулярно-генетической диагностики сердечно-сосудистых, эндокринных и гематологических заболеваний, а также высокопроизводительного скрининга факторов риска их развития. Диагностика многих заболеваний включает выполнение широкого спектра анализов, позволяющих выявить имеющиеся генетические компоненты этих заболеваний. Проведение таких анализов связано с большими затратами, занимает много времени, а интерпретация их результатов затруднена различиями в методологии анализов, проводимых в разных лабораториях. Для проведения массовых исследований, направленных на выявление врожденной предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, необходима разработка новых технологий, позволяющих проводить такие исследования одновременно по широкому списку индивидуальных мутаций и единичных нуклеотидных полиморфизмов с высокой производительностью. Перспективным методом решения указанной задачи является использование микрочиповой (микроматричной) технологии [14]. Использование олигонуклеотидных микрочипов, основанное на гибридизации образца с зафиксированными на мембранах или твердофазных поверхностях синтезированными фрагментами ДНК (длиной от 20–25 до 70–75 нуклеотидов), позволяет добиться высокой точности и достоверности абсолютных значений гибридизации. Наоборот, микрочипы, основанные на кДНК, наиболее удобны для крупномасштабного скрининга генов, отвечающих изменением своей экспрессии на внешнее воздействие. Во многих разрабатываемых микрочиповых платформах используются экспрессированные сиквенсные ярлыки, что позволяет расширить возможности применения микрочипов для первичного широкомасштабного скринингового анализа генов-мишеней (способных иметь диагностическую, прогностическую и терапевтическую значимость). Такой подход в настоящее время рассматривается как метод выбора для широкоформатного скрининга, предназначенного для количественного анализа профилей экспрессии генов в контрольных и тестируемых образцах [6]. Настоящий проект подразумевает: 1) разработку (дизайн) и 2) производство микрочиповых платформ, содержащих мишени для анализа спектра мутаций и единичных нуклеотидных полиморфизмов генов, участвующих в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной и гемопозитической систем, 3) контроль качества про-

изводства, 4) отработку протоколов практического применения микрочиповых платформ в клинике, 5) разработку практических рекомендаций по анализу полученных при помощи описанной технологии данных, 6) разработку адекватных мер контроля качества полученных данных.

Одной из актуальных проблем современной кардиохирургии является предотвращение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, возникающего при проведении операций на «сухом» сердце [11]. Для профилактики возникновения ишемического повреждения миокарда в настоящее время разрабатываются различные методы интраоперационной защиты. Наиболее убедительным доказательством эффективности того или иного противоишемического воздействия могло бы являться наблюдение за процессом развития ишемического повреждения и уровнем жизнеспособности тканей непосредственно в ходе операции. Известно, что в ранней стадии ишемии в клетке происходит накопление избыточных количеств NADH в результате нарушения его окисления в NAD<sup>+</sup> через цепь митохондриального транспорта электронов. С другой стороны, многочисленными исследованиями показано, что ряд эндогенных веществ (в том числе пиридиннуклеотиды) обладает способностью к свечению в видимой области спектра при возбуждении ультрафиолетовыми лучами, т. е. аутофлуоресценции. При этом интенсивность их свечения зависит от нахождения в окисленном или восстановленном состоянии [13]. Таким образом, логично предположить, что феномен аутофлуоресценции тканей может быть использован для неинвазивной детекции ишемических изменений в органах и тканях. Этот принцип положен в основу разрабатываемого нами высокочувствительного способа интраоперационной оценки степени ишемического повреждения сердца, тонкой кишки и почки. Внедрение инструментальной методики оценки ранних ишемических изменений и степени жизнеспособности тканей в ходе ишемии-реперфузии в клиническую практику позволит использовать ее для решения следующих задач: 1) интраоперационного мониторинга адекватности защиты миокарда при проведении кардиоплегии и прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений; 2) интраоперационной оценки адекватности перфузии миокарда в зоне реваскуляризации; 3) оценки состояния трансплантируемых органов (печени, почки, сердца) перед проведением операций по трансплантации, а также анализа их состояния в момент изъятия у донора. Социально-экономический эффект от внедрения данной технологии в практику заключается в уменьшении количества осложнений, сокращении времени пребывания пациентов в стационаре, снижении летальности, улучшении результатов хирургическо-



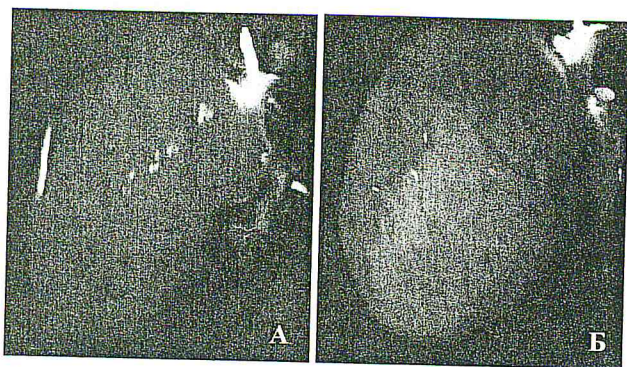


Рис. 1. Фотографии флуоресценции передней поверхности сердца ( $\lambda=405$  нм): А – до ишемии; Б – через 30 сек после перевязки левой коронарной артерии

го лечения заболеваний сердца, кишечника, почек. Проводимые разработки в перспективе могут стать основой для организации производства портативных устройств для диагностики жизнеспособности тканей и их реализации по заказам научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждений. К настоящему времени разработан программно-аппаратный комплекс для оценки изменений аутофлуоресцентной картины тканей экспериментальных животных, включающий осветитель, мультиспектральную видеосистему и программное обеспечение для анализа изображений. Проведены эксперименты, в ходе которых показано, что предложенная методика позволяет идентифицировать и количественно характеризовать ранние ишемические изменения в сердце, почке и тонкой кишке [2, 12]. На рис. 1 показано, как изменяется аутофлуоресценция NADH в зоне регионарной ишемии через 30 сек после окклюзии левой коронарной артерии изолированного сердца крысы, перфузируемого по Лангендорфу.

В процессе развития клеточной гибели при ишемии-реперфузии таких жизненно важных органов, как сердце и головной мозг, исключительно важную роль играет свободнорадикальное повреждение. В связи с этим в последние годы значительные усилия исследователей были направлены на совершенствование методов защиты биологических объектов от свободнорадикальных повреждений, в том числе за счет создания и внедрения высокоэффективных антиоксидантов природного и синтетического происхождения. Несмотря на положительные результаты экспериментальных исследований, клиническая эффективность разработанных препаратов с антиоксидантной активностью в подавляющем большинстве случаев остается недоказанной. Инновационный проект, выполняемый на базе ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова совместно с Институтом эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН и химическим факультетом Санкт-Петербургского государственного университета, посвящен разработке

и экспериментальной оценке эффективности нового класса наноразмерных гибридных биоантиоксидантов, полученных на основе производных  $\gamma$ -пирона и гидрофильных био- или синтетических полимеров и действующих в условиях оксидативного стресса *in vitro* и *in vivo*. Современный подход к созданию биоантиоксидантов требует большей специализации, сочетания в них антиоксидантных свойств со способностью к адресной доставке и к специфическим структурным взаимодействиям с защищаемым участком биосистемы. В химии фенольных биоантиоксидантов в настоящее время достигнут предел, за которым простое варьирование элементов структуры не приводит к существенному изменению свойств и расширению диапазона применения. Создание гибридных биоантиоксидантов, отдельные фрагменты которых будут создавать необходимую полифункциональность, может обеспечить действительный прогресс в этой области. Такой подход к дизайну биологически активных веществ можно назвать биомиметическим. В 50–60-е гг. биомиметический подход был с успехом применен для создания целого ряда полимерных форм биологически активных веществ. В качестве полимерной основы использовались как биополимеры (целлюлоза, крахмал, хитозан), так и синтетические водорастворимые полимеры (поливинилпирролидон, полиакриловая кислота и др.). На их основе созданы высокоэффективные биокатализаторы, иммуноактивные средства, полимерные производные различных низкомолекулярных биорегуляторов, биоцидов и т. п. Среди преимуществ таких макромолекулярных систем следует отметить корректировку растворимости, обеспечение пролонгированного действия, повышение стабильности биологически активного вещества, снижение уровня его токсичности. В структуре полимерных гибридов важным элементом является природа связи между полимером и биологически активным веществом. Известно, что простая эфирная связь достаточно устойчива в биологических средах в широком диапазоне pH. Поэтому она используется для создания соединений, в которых активность присоединенного биологически активного вещества реализуется в виде гибрида, а не отщепившейся молекулы. Это обстоятельство можно использовать для определения того, насколько изменяется биологическая активность вещества при его необратимой иммобилизации. При наличии лабильной ковалентной связи (ацетальной, альдиминной, сложноэфирной) между полимером и биологически активным веществом последнее может выделяться из гибрида с различной скоростью в зависимости от условий (pH, температура), т. е. действовать по принципу «депо». В последнее время наибольшей популярностью среди биоантиоксидантов пользуется класс флавоноидов, благодаря присущей



им антиоксидантной активности и широкому спектру биологического действия. Представители этого класса – кверцетин и дигидрокверцетин – широко известны. Менее известны своими антиоксидантными свойствами производные  $\gamma$ -пирона, обладающие различными видами биологической активности, например бактерицидным, инсектицидным и фунгицидным действием. Предварительные опыты по оценке антиоксидантной активности одного из производных  $\gamma$ -пирона и его полимерной формы показали наличие достаточно большой антиоксидантной активности и в то же время нетоксичности этих соединений [1].

Согласно международным рекомендациям, «золотым стандартом» в лечении инфаркта миокарда является реваскуляризация миокарда в течение 1,5 ч от момента появления боли за грудиной. В настоящее время для этой цели наиболее широко используются катетерные методы реваскуляризации миокарда, т. е. баллонная ангиопластика и стентирование. При этом следует отметить, что, с одной стороны, в Санкт-Петербурге потребность в стентировании как минимум в 2 раза превышает количество выполняемых процедур; с другой стороны, на рынке представлены исключительно импортные стенты. Одним из барьеров для более широкого использования стентирования является высокая стоимость имеющихся конструкций. Совершенно очевидно, что организация производства отечественных стентов смогла бы решить существующую проблему, поскольку расчетная стоимость такого стента более чем в 2 раза меньше (средняя стоимость импортного стента составляет 28 тыс. руб., отечественного – 12 тыс. руб.). Для организации производства стентов на базе одного из крупных предприятий Санкт-Петербурга требуется около 87 млн руб., из которых 52 млн необходимы для закупки дорогостоящего оборудования для лазерной резки и полировки стентов. Созданная промышленная линия с производительностью около 200 тыс. стентов в год сможет полностью удовлетворить потребность российского рынка в стентах и в то же самое время обеспечить окупаемость вложений с учетом «нулевого» шага в течение 21 мес. По имеющимся прогнозам, чистый дисконтированный доход от реализации продукции за 5 лет может составить до 412 млн руб.

Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием (СЛП) позволило существенно снизить частоту возникновения рестеноза [5]. Входящие в состав СЛП лекарственные препараты, связанные с полимерным покрытием стента, обладают антипролиферативным эффектом и обеспечивают локальное подавление деления эндотелиальных и гладкомышечных клеток, задействованных в патогенезе рестеноза. В настоящее время в интервенционной кардиологии наиболее широко применяются

СЛП, содержащие два циторедуктивных препарата – сиролimus (рапамицин) и паклитаксел (таксол). Однако выполненные в последние годы клинические исследования показали, что использование СЛП в ряде случаев может приводить к повышению риска позднего тромбоза стента. К настоящему времени предложены различные подходы к оптимизации эффективности и безопасности СЛП, основанные на использовании наноматериалов. Особое внимание уделяется разработке бесполимерных СЛП, покрытых наночастицами, содержащими антирестенозные препараты. Определенную перспективу в плане дифференцированной доставки антитромботических и антипролиферативных препаратов может представлять их помещение в микрорезервуары, сформированные в металлическом каркасе стента. При этом микрорезервуары, находящиеся на адлюминальной (обращенной в просвет сосуда) стороне ребра стента, целесообразно заполнять препаратами с антитромботической активностью (гепарин, гиалуроновая кислота и т. д.), а резервуары аблюминальной поверхности – антипролиферативными и противовоспалительными агентами (рис. 2). Большое значение для доклинической оценки потенциальных преимуществ этих вариантов стентов имеет наличие воспроизводимых хирургических моделей. Для проведения экспериментальной апробации эффективности и безопасности новых модификаций коронарных стентов нами была воспроизведена хирургическая модель, предусматривающая имплантацию стентов в брюшную аорту крысы [10]. При этом стандартные промышленно изготовленные стенты помещали в брюшную аорту крыс с помощью катетера, после чего в динамике оценивали состояние кровообращения ишемизированной зоны, проходимость и степень эндотелизации стента.

Наряду с усовершенствованием методов лечения ишемической болезни сердца, последние годы ознаменовались появлением новых подходов в хирургии клапанных пороков сердца. Известно, что стандартное хирургическое лечение больных с аортальным пороком сердца включает протезирование аортального клапана механическим или биологическим искусственным протезом. Указанные разновидности искусственных клапанов сердца не лишены определенных недостатков. В частности, пациенты с имплантированными механическими протезами клапанов нуждаются в пожизненном применении антикоагулянтов. Следует отметить, что прием этих препаратов требует от пациента неукоснительного соблюдения ряда требований, а именно: периодического контроля состояния свертывающей системы крови (АЧТВ, МНО) и исключения всех травмоопасных видов деятельности. Нарушения в режиме приема антикоагулянтов или их дозировке могут



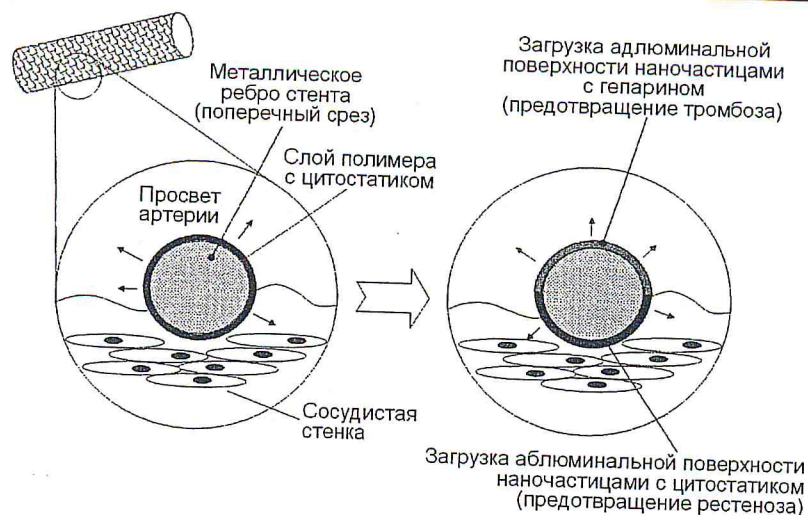


Рис. 2. Возможности модификации технологии изготовления коронарных стентов с целью обеспечения направленной доставки лекарственных препаратов (объяснения в тексте)

привести либо к тромбозу протеза, либо к массивному кровотечению. Применение ксенографтов, а именно: девитализированных клапанов ксеногенного происхождения (например, свиньи), ограничивается их скорой дегенерацией и необходимостью замены. В определенных ситуациях в качестве оптимального варианта клапанного протеза выступают гомо- или аллогraftы, полученные от человеческих доноров [8]. Гомографт является предпочтительным вариантом протезирования клапана аорты у молодых пациентов, особенно тех, для которых нежелательна антикоагулянтная терапия (например, при беременности). При этом достигаются следующие преимущества: физиологичность кровотока, обеспечивающая превосходную гемодинамику; низкая тромбогенность, дающая возможность избежать антикоагулянтной терапии; естественная резистентность к инфекции, в том числе при эндокардите; возможность имплантации в условиях узкого корня аорты; медленное развитие дисфункции. В течение последних 10–15 лет произошло значительное увеличение интереса к вопросу использования гомографтов при хирургическом лечении заболеваний сердца и крупных сосудов. Это послужило стимулом для создания Европейского банка гомографтов, представляющего собой некоммерческое объединение в Брюсселе, направленное на частичное удовлетворение потребностей клиники в данных тканях [9].

За последние несколько лет сотрудниками ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова накоплен определенный опыт заготовки и хранения гомографтов. Выделяют два основных способа хранения гомографтов: фармакоконсервирование при температуре 4 °С после обработки антибиотиками и криоконсервация в жидком азоте. Если в первом случае период хранения полученного материала весьма ограничен и составляет примерно 20–30 сут, то во втором случае гомо-

графты могут сохраняться до 10 лет. Использование фармакоконсервированных гомографтов связано с рядом трудностей, поскольку ограниченный период хранения не позволяет создавать банк, включающий все необходимые типы биокондуитов. В настоящее время на базе ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова разработан инновационный проект создания банка криоконсервированных гомографтов для обеспечения потребности кардиохирургических стационаров Санкт-Петербурга. Экономический анализ показывает, что при наличии в крупном хирургическом стационаре собственного банка гомографтов стоимость такого протеза для пациента, оперируемого в данном центре, становится несколько ниже стоимости механического искусственного клапана сердца. Впоследствии количество хранящихся в криобанке биокондуитов может быть увеличено с целью обеспечения потребностей кардиохирургических клиник Северо-Западного федерального округа.

Важнейшее место среди инструментальных диагностических подходов в кардиологии продолжает занимать электрокардиография (ЭКГ). При этом, несмотря на большой прогресс в совершенствовании методов регистрации и анализа электрокардосигнала, ряд проблем остается нерешенным. В частности, имеющиеся аппараты не позволяют осуществлять длительную непрерывную регистрацию ЭКГ, что необходимо для диагностики редких и/или бессимптомных нарушений ритма и проводимости. С другой стороны, существующие технические решения не дают возможности передавать данные на расстояние и производить их интерактивную обработку. На решение этих задач направлен инновационный проект, предусматривающий создание технического и организационного обеспечения непрерывного сверхдлительного контроля ЭКГ. В результате реализации проекта предполагается впервые разработать



и внедрить в практику метод непрерывной регистрации ЭКГ с телеметрической передачей данных исследования в медицинское учреждение на любом удалении от обследуемого объекта, с автоматической программной обработкой результатов. К конкурентным преимуществам разрабатываемого метода относятся: большая длительность регистрации ЭКГ (до 3 мес); непрерывность регистрации, снижающая вероятность пропуска эпизодов нарушения ритма; отсутствие необходимости имплантации регистратора, что исключает возникновение инфекционных осложнений и не требует присутствия пациента в стационаре; возможность передачи данных на любое расстояние и их интерактивной обработки. Предполагаемый эффект от внедрения данной разработки заключается в создании уникальной технологии удаленной диагностики, позволяющей распознавать крайне редкие и/или бессимптомные эпизоды нарушений ритма и проводимости сердца, а также оценивать результаты медикаментозного и интервенционного лечения аритмий, выявлять пациентов группы высокого риска сердечно-сосудистых событий. Разработанная технология будет представлена в виде предлагаемого на рынке продукта. При этом одна станция приема и обработки данных будет способна обслуживать более 100 регистраторов, находящихся у пациентов в индивидуальном пользовании в течение длительного срока. Учитывая растущее количество отделений диагностики и лечения нарушений ритма сердца как в России, так и за рубежом, реализованный проект будет пользоваться коммерческим спросом. В настоящий момент авторами проекта завершается разработка миниатюрного носимого регистратора ЭКГ и начата разработка устройства телеметрического приема данных из регистратора. Осуществляется разработка алгоритмов анализа и представления данных сверхдлительной регистрации, а также формулировка организационных вопросов медицинской службы.

Примером инновационного продукта, предназначенного для методического обеспечения фундаментальных исследований системы кровообращения, является программно-аппаратный комплекс для регистрации, мониторинга и анализа гемодинамических параметров, получаемых в ходе острого эксперимента *in vivo*. Программно-аппаратный комплекс может использоваться для непрерывного наблюдения кривых артериального и перфузионного давления в реальном времени и указанном масштабе во время проведения физиологического эксперимента [3]. Реализована возможность записи хода многочасового эксперимента и вывода графика всего процесса. В результате реализации проекта создан уникальный программно-аппаратный комплекс, включающий: 1) тензометрические датчики давления, 2) аппаратные

блоки усиления и аналого-цифрового преобразования, 3) компакт-диск с программным комплексом PhysExp (имеется свидетельство об официальной регистрации), 4) аппаратный электронный ключ защиты, 5) соединительные кабели, 6) руководство пользователя. Следует отметить, что в настоящее время аналогов разрабатываемого программно-аппаратного комплекса в РФ не существует. Имеется ряд зарубежных моделей, которые, как правило, недоступны исследователям, работающим в научно-исследовательских и учебных заведениях, в силу высокой стоимости. Предполагается, что продукт настоящего проекта не будет уступать зарубежным аналогам по таким техническим параметрам, как точность, линейность нарастания сигнала, воспроизводимость данных, компактность, дизайн устройств, удобство пользования программным обеспечением, но при этом будет иметь существенно более низкую (на 40–50%) стоимость.

Отдельным важным аспектом инновационной деятельности является разработка наномодифицированных материалов, которые могут применяться в технологии изготовления различных изделий медицинского назначения. В рамках этого раздела сотрудниками ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова совместно с ЦНИИ КМ «Прометей» изучается возможность защиты биологических объектов от электромагнитных излучений с помощью композиционных материалов на основе аморфных сплавов железа и кобальта. При этом одной из актуальных задач является получение нанокристаллических сплавов с управляемым уровнем магнитных характеристик. Уменьшение массогабаритных параметров, расширение рабочего диапазона частот, повышение эффективности экранирования возможно при переводе структуры аморфных магнитных сплавов в нанокристаллическое состояние. Показано, что экранирование с помощью вышеуказанных нанокристаллических сплавов ослабляет выраженность реакции артериального давления на электромагнитное излучение у нормо- и гипертонических крыс [4].

Значительное улучшение результатов консервативного лечения пациентов с ишемической болезнью сердца может быть достигнуто при использовании адресной доставки лекарственных препаратов из группы кардиопротекторов в ишемизированную зону сердца. Направленная (таргетная) доставка лекарственных веществ в клетки-мишени имеет ряд преимуществ перед системным введением препаратов в организм. В частности, направленная доставка позволяет решить проблему токсичности многих препаратов, обеспечивает локальное достижение действующей концентрации вещества и способствует снижению стоимости лечения. В настоящее время активно изучается возможность использования направленной



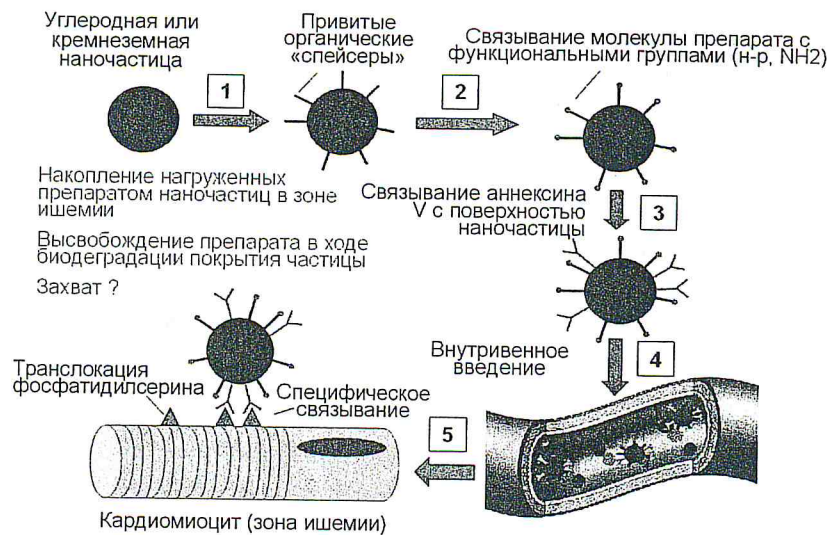


Рис. 3. Алгоритм синтеза и применения углеродных или кремнеземных наночастиц для адресной доставки лекарственных веществ в ишемизированную ткань

доставки лекарственных препаратов в опухолевую ткань при различных онкологических заболеваниях. Некоторые лекарственные формы, основанные на использовании в качестве направляющих лигандов моноклональных антител против антигенов опухоли, уже находятся в стадии клинических испытаний. При этом вопрос о возможности направленной доставки препаратов в ишемизированный миокард на сегодняшний день практически не изучен. Для решения этой задачи существует принципиальная возможность транспортировки в миокард лекарственных препаратов – кардиопротекторов (ангиогенных факторов роста, рекомбинантного эритропоэтина, активаторов АТФ-чувствительных калиевых каналов и др.), ковалентно и/или нековалентно связанных с наночастицами кремнезема. Локальное повышение концентрации наночастиц, содержащих лекарственный препарат, в пораженных отделах сердечной мышцы предлагается обеспечить за счет присоединения к поверхности наночастиц аннексина А5. Последний, как известно, специфически взаимодействует с фосфатидилсерином, усиленно экспрессирующимся на поверхности миоцитов ишемического очага [15]. Согласно нашей гипотезе, взаимодействие аннексина А5, находящегося на поверхности наночастиц, с молекулой фосфатидилсерина приведет к фиксации наночастицы на мембране клетки и задержке нагруженных лекарственным препаратом наночастиц в поврежденном миокарде (рис. 3).

В настоящее время сотрудниками ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова экспериментально обоснована возможность использования в качестве носителей наночастиц кремнезема с диаметром 10–15 нм. Проведены исследования, показавшие хорошую биологическую совместимость указанных носителей, а также рабо-

ты по изучению биораспределения кремнеземных наночастиц [7]. В результате выполнения данного проекта планируется получение не только способов таргетной доставки лекарственных препаратов, но и разработка технологии производства лекарственных препаратов на базе разработанного метода. Работа поддержана Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (программа Старт-09).

Таким образом, внедрение инновационных технологий в медицинскую практику может способствовать повышению качества оказания медицинской помощи населению и приводить к улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Тесная интеграция специалистов технического профиля, представителей фундаментальной медицинской науки и практикующих врачей дает возможность реализовать новые подходы в профилактике, диагностике и терапии заболеваний сердца и сосудов.

### Литература

1. Арефьев Д.В., Белостоцкая И.С., Вольева Н.С. и др. Гибридные макромолекулярные антиоксиданты на основе гидрофильных полимеров и пространственно-затрудненных фенолов // Изв. АН. Серия хим. 2007. № 4. С. 751–760.
2. Галагудза М.М., Папаян Г.В., Власов Т.Д. и др. Визуализация начальных проявлений ишемического повреждения сердца с помощью аутофлуоресцентной органоскопии // Рег. кров. и микроцирк. 2009. Т. 8. № 2 (30). С. 76–78.
3. Королев Д.В., Александров И.В., Галагудза М.М. и др. Автоматизация получения и обработки дан-



- ных физиологического эксперимента // Рег. кров. и микроцирк. 2008. Т. 7. № 2(26). С. 79–84.
4. Хрусталева Р.С., Фармаковский Б.В., Кузнецов П.А. и др. Применение новых магнитных наноматериалов для защиты биологических объектов от влияния электромагнитного излучения // Нанотехнологии в биологии и медицине / Под ред. Е.В. Шляхто. СПб.: Любавич, 2009. С. 213–225.
  5. Ako J., Bonneau H.N., Honda Y. et al. Design criteria for the ideal drug-eluting stent // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 100. № 8B. P. 3M–9M.
  6. Anisimov S.V. Selecting a proper platform for microarray experiment // *Oligonucleotide array sequence analysis* / Ed. by M.K. Moretti, L.J. Rizzo. USA: Nova Publishers, 2008.
  7. Galagudza M.M., Korolev D.V., Sonin D.L. et al. Targeted drug delivery to ischemic heart with use of nanoparticulate carriers: concepts, pitfalls and perspectives // *J. Manufact. Technol. Manag.* 2009 (in press).
  8. Gulbins H., Kreuzer E., Reichart B. Homografts: a review // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2003. Vol. 1. № 4. P. 533–539.
  9. Goffin Y.A., Van Hoeck B., Jashari R. et al. Banking of cryopreserved heart valves in Europe: assessment of a 10-year operation in the European Homograft Bank (EHB) // *J. Heart Valve Dis.* 2000. Vol. 9. № 2. P. 207–214.
  10. Langeveld B., Roks A.J., Tio R.A. et al. Rat abdominal aorta stenting: a new and reliable small animal model for in-stent restenosis // *J. Vasc. Res.* 2004. Vol. 41. № 5. P. 377–386.
  11. Nicolini F., Beghi C., Muscari C. et al. Myocardial protection in adult cardiac surgery: current options and future challenges // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003. Vol. 24. № 6. P. 986–993.
  12. Petrishchev N.N. Autofluorescence of tissue under normal and pathological conditions // *Proc. of 9th Annual Congress the Korean Photodynamic Association and the 4th International & 1st Asia, Korea-Japan Photodynamic Therapy Symposium*, 22–23 August, Seoul, Korea. 2009. P. 26–28.
  13. Raman R.N., Pivetti C.D., Rubenchik A.M. et al. Evaluation of the contribution of the renal capsule and cortex to kidney autofluorescence intensity under ultraviolet excitation // *J. Biomed. Opt.* 2009. Vol. 14. № 2. P. 020505.
  14. Shen Y., Wu B.L. Microarray-based genomic DNA profiling technologies in clinical molecular diagnostics // *Clin. Chem.* 2009. Vol. 55. № 4. P. 659–669.
  15. Vance J.E., Steenbergen R. Metabolism and functions of phosphatidylserine // *Prog. Lipid Res.* 2005. Vol. 44. № 4. P. 207–234.