

УДК 61:001.12/.18

АНАЛІЗ ГЛОБАЛЬНИХ ТЕНДЕНЦІЙ РОЗВИТКУ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В КЛІНІЧНІЙ ПЕДІАТРІЇ

В.Г. Майданник**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
м. Київ, Україна****Analysis of global trends in scientific research in clinical pediatrics****Maydannik V.G.****O.O. Bohomolets National Medical University, Kiev, Ukraine**

A review of literature presents the analysis of global trends in research in clinical pediatrics. The characteristics of the most promising areas of research are performed. It is shown that in the health system the key should be the paradigm for its improvement, which aims at developing of the principles of effective use of material resources in terms of their limitations. Particular attention is paid to the creation of the modern trends of health-care facilities, such as vaccines and antibiotics. It is noted that the antibiotics of the future will be artificially synthesized compounds, which are aimed on "switching off" of the genes in the cells of microorganisms that cause various diseases. This will solve the problem of resistance to traditional medicines. Driving force in research will be DNA-sequestering technology, the widespread use of biosensors, microarrays, as well as the rapid development of such areas of medicine as proteomics, transcriptomics and metabolomics. Particularly rapid progress is being made in the development of nanotechnology, use of 3D and 4D technologies, and methods of molecular imaging. It is shown that one of the most promising areas of research are the development of personalized treatment based on genomics, testing for predisposition to disease, prevention, association of diagnosing with treatment and therapy monitoring.

Анализ глобальных тенденций развития научных исследований в клинической педиатрии**Майданник В.Г.****Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина**

В обзоре литературы проведен анализ глобальных тенденций развития научных исследований в клинической педиатрии. Представлена характеристика наиболее перспективных направлений научных исследований. Показано, что в системе здравоохранения ключевой должна быть парадигма ее усовершенствования, которая направлена на разработку принципов эффективного использования материальных ресурсов в условиях их ограничения. Особое внимание уделено современным тенденциям создания таких лечебно-профилактических средств, как вакцины и антибиотики. Отмечено, что антибиотики будущего будут искусственно синтезированными соединениями, которые направлены на «выключение» работы генов в клетках микроорганизмов, вызывающих различные заболевания. Это позволит решить проблему устойчивости микроорганизмов к традиционным лекарствам. Движущей силой в исследованиях будет технология секвестрирования ДНК, широкое использование биосенсоров, микрочипов, а также бурное развитие таких направлений медицины как протеомика, метаболомика и транскриптомика. Особенно бурный прогресс отмечается в развитии нанотехнологий, применении 3D и 4D технологий, а также методов молекулярной визуализации. Показано, что одним из наиболее перспективных направлений развития научных исследований является разработка персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторинг лечения.

Адреса для кореспонденції:

Майданник Віталій Григорович – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. 01601, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; E-mail: maidannyk@gmail.com

Як відомо, свою фундаментальну працю «Метафізика» Аристотель почав фразою: «Всі люди за своєю природою прагнуть до знань». Це дійсно так і підтверджується всією історією розвитку людства. Особливо динамічно прогрес в нових знаннях та їх впровадження відбувається останніми десятиліттями. На сьогодні за оцінками експертів, кількість актуальних досліджень у світі не перевищує 500. На фінансування науки витрачається в світовому масштабі більше 1,5 трлн. доларів, тобто вартість досліджень по одному науковому напрямку складає в середньому не менше 3 млн. доларів на рік. Але, як дуже слушно зауважив экс-президент США Рональд Рейган «Ми даємо гроші на науку не тому, що ми багаті. Ми багаті тому, що даємо гроші на науку».

Протягом останніх десятиріч розвиток медичної науки часто порівнюють з серією вибухів. Періодично то в одному з її напрямів відбувається прорив, то в іншому. Особливо значні успіхи були досягнуті в лікуванні захворювань, що раніше вважалися невиліковними. Цьому сприяли політичні та демографічні виклики, такі як глобалізація економіки, приріст населення і його старіння в розвинених країнах, а також відкриття кінця 1990-х – початку 2000-х років у галузі дослідження геному.

Однак в подальшому розвитку і вирішенні фундаментальних проблем держави і громадянського суспільства профілактиці як складовій системи охорони здоров'я належить одна з провідних ролей. Насамперед це стосується покращення демографічної ситуації, здоров'я населення, усунення наслідків тютюнопаління, алкоголізму, наркоманії, низької народжуваності та ін. Саме тому розвиток медичних досліджень суттєво залежить від визначення основних причин, що спричиняють захворюваність і смертність, яким можливо не тільки запобігти, а і уникнути істотних витрат [1].

Як відомо, відмінною рисою сучасної медичної науки є її «біологізація», широке застосування підходів, що базуються на методах молекулярної і клітинної біології. Клітинні технології, в тому числі клітинна і тканинна інженерія, являють собою базу регенеративної медицини, яка передбачає використання продуктів на основі вирощених поза організмом або модифікованих клітин людини. Є обґрунтовані прогнози про те, що досягнення молекулярної медицини зможуть повноцінно сформувати базис персоналізованої медицини майбутнього, заснованої на прогностичному і профілактичному принципах, що дозволить розкрити потенційні і адаптаційні можливості організму, а також суттєво збільшити тривалість активного життя населення. Все це потребуватиме створення нових та удосконалення існуючих соціальних і правових норм.

Ще однією важливою тенденцією у розвитку сучасної медичної науки є постійне посилення взаємопроникнення суміжних напрямів та спеціальностей, що раніше розвивалися окремо [2]. Це взаємопроникнення настільки очевидне, що можна говорити про появу нової когнітивної дисципліни – біомедицини, науки про життя.

Тенденцією, що намітилася в останні десятиліття в розвинених країнах, є фактичне стирання тимчасової грані між фундаментальними і прикладними дослідженнями. Шлях від відкриття до практики стає гранично коротким, що стало основою для появи ще одного нового напрямку в медицині – трансляційна медицина.

На сьогодні біомедицина включає в себе сім основних напрямів, які довгий час розвивалися самостійно, але в останні роки все більше і більше зливаються і взаємопроникають. Зокрема, сформовано найбільш потужний і розгалужений такий сегмент, як фармацевтична промисловість, яка суттєво впливає на розвиток світової економіки та економіки окремих країн. При цьому паралельно розвивається парамедичний сегмент, який включає виробництво біологічно активних домішок, продуктів лікувального харчування тощо. Понад 30 років тому виник та успішно розвивається біотехнологічний сегмент і саме завдяки розробці технології рекомбінантної ДНК і став у даний час однією з технологічних основ інновацій. Останнім часом суттєво зростає сегмент медичних приладів і пристроїв, що відбувається на основі інженерних «ноу-хау» та біомедичної науки. Не можна не відзначити сегмент діагностичних систем, який став активно розвиватися після серії відкриттів в галузі геноміки та протеоміки. І нарешті, продукти для клітинної терапії та регенеративної медицини – новий клас препаратів, що стрімко розвивається в останні роки.

Слід відзначити, що інновації в галузі біомедицини переважно створюються на стику різних галузей науки (біології, комп'ютерних технологій, машинобудування, матеріалознавства та ін.) за спільною участю приватних та державних установ, з одночасним фінансуванням фундаментальних і прикладних досліджень. Це дозволяє різко підвищити продуктивність і креативність біотехнологічної галузі, яка стала моделлю для інших біомедичних напрямків.

Біомедицина постійно генерує нові технології. Тільки за останні 30 років відбулося кілька технологічних стрибків: від парадигм медичної хімії та фармакології 1960-1970-х років, наслідком яких стало виробництво антибіотиків і хімічних лікарських засобів, через досягнення біохімії, молекулярної біології та генної інженерії 1980-х років, що призвели до створення технології рекомбінантних ДНК, генетично модифікованих організмів і цілої серії терапевтич-

них біопрепаратів, до геноміки 2000-х років, яка може незабаром призвести до персоналізованої медицини або до медицини трьох «П» (прогнозованої, профілактичної, персоналізованої). Зміна технологічних етапів проходила за однаковим сценарієм: після періоду затримки, що характеризує етап розробки нової технології або наукової парадигми, як правило, відбувався період експоненціального комерційного зростання. По мірі того, як технологія удосконалилася, зростання сповільнювалось і переходило в плато. У цей період виникала нова технологія. Заміна старої технології на нову неминує супроводжувалася зниженням ефективності зростання.

В останні роки в біомедичній промисловості намітилося вибухове зростання виробництва препаратів, призначених для лікування як гострих, так і хронічних захворювань. Це обумовлено появою відразу двох діаметрально протилежних ринків і споживачів біомедичних продуктів: ринок засобів для лікування хронічних захворювань, що обслуговує більш забезпечених пацієнтів, і ринок засобів для лікування гострих захворювань, споживачами яких є в першу чергу малозабезпечене населення країн, що розвиваються.

Перший ринок буде постійно і послідовно рости за рахунок високоосвіченого, старіючого населення, схильного з віком до хронічних захворювань і готового заплатити за збереження свого способу життя. Саме ця частина населення стає опорою для виникнення в найближчому майбутньому ринку трьох «П» – прогнозованої, профілактичної та персоналізованої медицини.

Другий ринок, який стосується неможливих пацієнтів, жертв пандемій або надзвичайних ситуацій, піддається сильним коливанням, і його обсяг у подальшій перспективі має поступово знижуватися.

Необхідність економії державних коштів і закінчення термінів патентного захисту оригінальних препаратів сприяє зростанню виробництва дженериків, які істотно знижують витрати держави на охорону здоров'я. При цьому ринки біопрепаратів і фармакологічних засобів, мабуть, збережуться в незмінному вигляді в найближчі роки.

У цілому прогнозується значне зростання ринку біофармацевтичних препаратів – до 264 млрд. доларів США до 2015 р. (у 2010 р. близько 161 млрд. доларів США). Найбільш швидке зростання очікується для препаратів моноклональних антитіл і вакцин. Наприклад, в даний час в клінічних дослідженнях знаходиться 140 протиракових вакцин. Загальний обсяг продажу онковакцин до 2015 р. може скласти більше 25 млрд. доларів США.

Вважається, що фундаментальні дослідження проводяться заради отримання нових знань, а не як від-

повідь на запити ринку. Проте останнім часом результати фундаментальних досліджень стають все більш затребувані практикою. Так, фундаментальному проекту з розшифровки генома людини треба було всього десятиліття для того, щоб вийти на ринок. В даний час в США Національним інститутом здоров'я ініційовано масштабний фундаментальний науковий проект «мікріом людини» (Human Microbiome Project), який об'єднує розробки вчених провідних світових університетів і наукових установ Австралії (CSIRO), Канади (CIHR, Геном Канада), Китаю (MOST), країн Європейського союзу (European Commission), Сінгапуру та Сполучених Штатів Америки (NIH). В рамках проекту проводяться дослідження організму людини і його мікробіоти, як єдиної симбіотичної системи, що перебуває в тісних метаболічних взаємозв'язках. Для інтернаціональної координації консорціуму створена інтерактивна база (<http://commonfund.nih.gov/HMP/>), широко доступна для наукової спільноти, з метою узагальнення отриманих даних і формування єдиного уявлення про мікробіоти людини (дихальних шляхів, шкіри, шлунково-кишкового тракту тощо) і її взаємодії з організмом людини. Пріоритетними напрямками цієї проблеми є дослідження геному, метаболома і протеома мікроорганізмів, що мають значення при формуванні здоров'я/патології людини з подальшою перспективою розробки індивідуальних препаратів і ліків, що враховують індивідуальні генетичні особливості організму людини.

Нові біомедичні продукти, що з'явилися в результаті реалізації проекту з дослідження геному, дозволяють більш точно визначати і контролювати схильність до захворювань, призначати більш адекватні способи лікування та профілактики. Сюди відносяться секвенування ДНК, протеомних аналізів, мікрочіпи і досягнення в галузі оптики і технологій візуалізації. Ці досягнення знаходяться на передньому краї створеної персоналізованої медицини.

Характеристика найбільш перспективних напрямів наукових досліджень.

Аналіз досягнень та успіхи у розвитку медичної науки протягом останніх 200 років пов'язані з широким впровадженням вакцин та антибіотиків. Розглянемо сучасні тенденції створення саме цих лікувально-профілактичних засобів.

Вакцини. На сьогодні масова вакцинація населення передбачає імунізацію проти таких інфекцій, як туберкульоз, вірусний гепатит В, кашлюк, дифтерія, правець, поліомієліт, кір, краснуха, епідемічний паротит, грип та гемофільна інфекція [1,4]. Що стосується нових стратегій для розробки вакцин, то існують два напрямки в створенні вакцин, стосовно яких можуть бути корисні методи молекулярного клонування.

Перше передбачає створення антигенних компонентів вірусів чи інших мікроорганізмів, які можуть бути використані як вакцини; цей напрямок у даний час бурхливо розвивається. Мета другого напрямку – одержання дефектних чи аттенуйованих штамів для використання в якості живих вірусних ослаблених вакцин [5]. Крім того, з метою посилення імуногенності антигенів створюються удосконалені нові допоміжні речовини (ад'юванти), зокрема з використанням цитокінів [5]. Як вважають експерти, одним з перспективних напрямів вакцинології є індукція вродженого імунітету [5].

З точки профілактичної медицини, до основних глобальних захворювань, проти яких необхідна розробка вакцин нового покоління відносяться ВІЛ, онкологічні захворювання, хелікобактеріоз, хламідії, цитомегаловірусна інфекція, лихоманка денге, вірус Епштейна-Барра, гепатит С, герпес, грип та інші вірусні респіраторні захворювання (респіраторно-синцитіальні віруси, риновіруси тощо), лейшманіоз, малярія, шистосомоз, шигелла, стрептококки групи А і В, інфекції сечових шляхів, алергія, аутоімунні захворювання та ін. [6].

Програма вакцинації усіх верств населення має містити у собі: чітко визначені схеми вакцинації, календар щеплень, реєстр вакцин, графік інформаційних кампаній серед робітників охорони здоров'я і батьків, доступність вакцинацій, плани інформування про побічні ефекти [1].

Антибіотики. Одним з найважливіших напрямів розвитку біомедичної науки є пошук та розробка нових високоефективних антибіотиків. Слід зазначити, що антибіотики майбутнього будуть спрямовані на «вимкнення» генетичних процесів в клітинах мікроорганізмів, що викликають різноманітні захворювання [7]. Такі препарати, на думку багатьох експертів, дозволять вирішити проблему стійкості мікробів до традиційних ліків. На зміну відносно простим молекулам антибіотиків, виділеним з природних джерел, прийдуть штучно синтезовані сполуки, «націлені» на «вимкнення» роботи генів у мікроорганізмах. Вважають, що основою нових препаратів будуть так звані морфолінові олігонуклеотиди – короткі ланцюжки штучно синтезованих нуклеїнових кислот, які застосовуються в молекулярній біології для зміни роботи генів. При цьому морфолінові олігонуклеотиди «зливаються» з короткими молекулами пептидів [8]. Така конструкція в клітинах мікроорганізмів зв'язується з молекулами матричної рибонуклеїнової кислоти, що переносить інформацію від ДНК, що призводить до їх руйнування. До антибіотиків такого типу не формується резистентність. Це принципово важливо, оскільки в останні роки в світі спостерігається підвищення смертності від хвороб, викликаних

саме резистентними до антибіотиків штамми бактерій. Створення таких сполук вважається одним з перспективних напрямків у біофармацевтиці. На сьогодні нові препарати успішно зарекомендували себе в лабораторних дослідженнях [9,10]. Звичайно, синтез нових антибіотиків хоча і коштуватиме дорожче виробництва традиційних препаратів, але це буде економічно виправдано з точки зору зниження смертності.

Технологія секвенування ДНК стає рутинної операцією, більш швидкою і більш дешевою. У найближчі 15-20 років вона буде стрімко розвиватися, і незабаром кожна людина за порівняно невелику плату зможе дізнатися свій власний «генетичний код», що дозволить йому отримати від лікаря, який має відповідну освіту, конкретні рекомендації з найбільш ефективних лікарських засобів та їх можливих побічних ефектів.

Швидке секвенування допоможе виявити взаємозв'язок генотипу і фенотипу та цілеспрямовано підібрати лікарські засоби для певних мішеней. В онкології ця технологія дасть можливість встановити підтипи пухлин, розшифрувати комбінації мутацій, що призводять до пухлинної трансформації. Виявлення за допомогою секвенування одонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) генів необхідно для ідентифікації множинних генів, асоційованих з такими комплексними захворюваннями, як рак і діабет, з тим, щоб проводити у відповідних пацієнтів профілактичні заходи та замісну терапію.

Біосенсори, як відомо, це пристрої, що включають біологічний чутливий елемент, тісно пов'язаний з перетворювачем або інтегрований з ним. Зазвичай біосенсор призначений для формування цифрового електричного сигналу, пропорційного концентрації певного хімічного з'єднання або ряду сполук. Значні перспективи в цьому напрямі досліджень – створення нових матеріалів для конструювання перетворювачів або більш ефективного зв'язку між компонентами сенсора. Рушійною силою в дослідженні сенсорів є чітко виражене розуміння можливості їх широкого практичного застосування в різних напрямках профілактичної і клінічної медицини. Зокрема, високий ризик розвитку цукрового діабету і ожиріння, зростання захворюваності такими хронічними хворобами, як хвороби серця, інсульт, онкологічні та хронічні респіраторні захворювання, туберкульоз та ін., а також значні проблеми з моніторингу навколишнього середовища і, звичайно, серйозні проблеми в сільському господарстві (продовольчої безпеки) [11,12,13]. Ще більш привабливою є можливість безперервного *in vivo* моніторингу метаболітів, лікарських препаратів і білків за допомогою мініатюрних і портативних систем. Чудовим прикладом клінічного

застосування є сенсор глюкози для хворих на цукровий діабет, що став класичним об'єктом досліджень в області біосенсорів [11]. За оцінками експертів, світовий ринок біосенсорів у 2015 році досягне 12 млрд. доларів США [11].

Особливо слід зазначити, що розробка та широке застосування біосенсорів в клінічній медицині це один з перспективних шляхів для впровадження системи персоналізованої медицини [14].

Мікрочіпи – основний інструмент дослідження експресії генів, який допомагає виявити взаємозв'язок між багатьма генами. В даний час мікрочіпи дозволяють одночасно визначити до 100 000 профілів ОНП, і це далеко не межа. Головна проблема, яка ще залишається актуальною при використанні мікрочіпів, – це необхідність швидкого аналізу даних та їх інтерпретації. Однак мікрочіпи вже зараз використовуються для дослідження профілю експресії генів, ідентифікації патогенів в біоматеріалі, генотипування і ресеквенування (секвенування фрагментів ДНК, узагальнена послідовність яких вже відома, з метою виявлення індивідуальних відмінностей конкретного зразка). Окрему групу мікрочіпів складають мікрофлюїдні пристрої, розмір яких не перевищує 1 мм. Вони використовуються для вивчення властивостей рідин в малих об'ємах і застосовуються при постановці капілярного електрофорезу, імуноаналізу, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та в проточній цитометрії.

Протеоміка – це один напрямок біомедицини, що активно розвивається в останні десятиліття і пов'язаний з вивченням білків. Терміном «протеом» позначають всю сукупність білків (протеїнів) організму, синтезованих клітинами, тканинами або організмом у певний період часу. Або, більш суворо, це сукупність експресованих протеїнів у даному типі клітин або в організмі, в даний період часу за даних умов.

Стара парадигма біології «один ген – один поліпептидний ланцюг» не відображає реальної картини. Комплект з 25-30 тис. генів кожної людини забезпечує синтез приблизно 1 млн. структурно різних білків. Оскільки білки динамічні за своєю природою, їх можна використовувати для виявлення змін в стані організму з плином часу. Протеоміка, таким чином, служить постачальником біомаркерів, що дозволяють діагностувати онкологічні, аутоімунні, алергічні та інші захворювання шляхом одночасного аналізу відмінностей у безлічі білкових молекул із здорової і пошкодженої тканини [15]. Так, при серцево-судинних захворюваннях виявлено понад 200 різних білкових маркерів, що забезпечує більш точну та ефективну діагностику [16]. Крім того, протеомний аналіз дозволяє вести спрямований пошук засобів впливу на кон-

кретну мішень. Накопичені величезні масиви даних для відбору біомаркерів, які можуть бути використані у фармацевтичних і діагностичних розробках, спрощуючи і прискорюючи діагностику захворювань і розробку нових лікарських засобів. Це справжній прорив порівняно з догеномною ерою, коли відкриття нового маркера було відносно рідкісною подією. Обсяг світового ринку біомаркерів в 2010 році становив 13,5 млрд. доларів США, а до 2015 року очікується зростання майже до 33,3 млрд. доларів США [17].

З появою високопродуктивних методів аналізу геному найближчим часом очікується прорив в галузі персоналізації діагностики і розробки персоналізованих засобів лікування пацієнта з урахуванням особливостей його геному, транскриптома, протеома і метаболома. Очікується, що не менше половини нових ліків, що виводяться на світовий ринок до 2025 року, будуть мати фармакогенетичні характеристики.

Надзвичайно перспективним напрямом наукових досліджень є метаболоміка – це наукове вивчення хімічних процесів, до яких залучені метаболіти. Іншими словами – це «систематичне вивчення унікальних хімічних «відбитків пальців» специфічних для процесів, що протікають в живих клітинах» – конкретніше, вивчення їх низькомолекулярних метаболічних профілів [18]. Метаболом являє собою сукупність всіх метаболітів, які є кінцевим продуктом обміну речовин в клітині, тканині, органі або організмі [19]. У той час як дані про експресію мРНК генів і дані протеомного аналізу не розкривають повністю всього того, що може відбуватися в клітині, метаболічні профілі можуть дати миттєвий «знімок» фізіологічних процесів у клітині.

Складнощі досліджень в галузі метаболоміки обумовлені тим, що з хімічної точки зору багато інтермедіатів метаболізму дуже схожі, тому їх складно відокремити один від одного стандартними фізико-хімічними методами. Однак у метаболізмі ці схожі сполуки, як правило, не плутаються ферментами і можуть мати різне значення для всієї життєдіяльності клітини. Ще одна принципова проблема метаболоміки пов'язана з тим, що час життя багатьох метаболічних інтермедіатів в клітині дуже малий (вони хімічно нестабільні у клітинних екстрактах), а їх вміст у клітині дуже сильно залежить від «умов життя» організму.

Метаболоміка розвивається надзвичайно швидко, тільки за останні три роки в PubMed з'явилося понад 5000 статей [20]. Вже сьогодні різноманітні аспекти визначення метаболому успішно використовуються в акушерстві [21], неонатології [20], онкології [22], неврології [23, 24], ревматології [25], нефрології [26] та інших галузях профілактичної і клінічної медицини.

Одним з важливих і перспективних напрямів розвитку медичної науки є транскриптоміка, тобто визначення сукупності всіх транскриптів, синтезованих однією клітиною або групою клітин, що включає мРНК і некодуючі РНК. Поняття транскриптом може позначати повний набір транскриптів в даному організмі або специфічний набір транскриптів (молекул РНК), представлений в клітинах певного типу. На відміну від генома, який, як правило, однаковий для всіх клітин однієї лінії, транскриптом може сильно змінюватися в залежності від умов навколишнього середовища. З огляду на те, що поняття транскриптом включає в себе всі транскрипти даної клітини, він також відображає профіль експресії генів в даний момент часу. Найбільш поширений метод вивчення транскриптома – секвенування РНК і використання ДНК-мікрочіпів (DNA microarray) [27, 28].

Таким чином, одне з основних завдань системної біології та функціональної геноміки – інтегрування даних протеоміки, транскриптоміки та метаболічної інформації для отримання більш цілісного уявлення про живі організми [29].

Нанотехнології. Порівняно новою галуззю біомедицини є нанотехнології, які пронизують буквально всі галузі медичної промисловості, включаючи біоматеріали, пристрої, електроніку, контрастуючі агенти для магнітно-ядерної томографії тощо. Як очікується, ринок нанотехнологічних продуктів до 2015 року досягне 1 трильйона доларів США.

У доповнення до біомедицини нанотехнології дозволяють визначати низькі концентрації біологічних речовин дешевшим, швидким і специфічним способом. Надії у розробці нових підходів до лікування онкологічних і нейродегенеративних захворювань безпосередньо пов'язані з нанотехнологіями. Не менше обіцяє застосування нанотехнологічних розробок в галузі діагностики. На цій основі створюються швидкі і дешеві методи аналізу ДНК, нові технології формування зображення при діагностиці раку та інших захворювань, сенсорні системи для виявлення патогенів, пристрої для моніторингу за рівнем глюкози з подачею в потрібний момент інсуліну.

Нанотехнології можуть стати ключем до революційних стандартів медичної допомоги, заснованим на спрямованій доставці лікарських засобів і методах корекції мутацій в окремих геномах з використанням нанороботів.

3D та 4D технології. В даний час у світі намітилася тенденція до розвитку і широкого впровадження нових інформативних неінвазивних діагностичних технологій, що дозволяють здійснювати за допомогою сучасних променевих, радіонуклідних, ендovasкулярних та новітніх лабораторних методик ранню

прижиттєву морфофункціональну діагностику органів і тканин при різних патологічних станах.

Спеціальне програмне забезпечення 3D/4D надасть вам можливість використовувати переваги інноваційних способів візуалізації традиційних 2D ультразвукових зображень за допомогою складних алгоритмів, здатних надати неймовірні 3x/4x-мірні реконструкції. Новітні 3D/4D технології в реальному часі роблять об'ємне ультразвукове сканування легше і ефективніше, не тільки як необхідний діагностичний інструмент, а й відразу ж їх можна записувати, завантажувати і зберігати разом із заданими користувачем колекціями зображень [30,31].

Імуногістохімічні та електронномікроскопічні методи. Розвиток імуногістохімічних і електронномікроскопічних методів дослідження дозволив поглиблено вивчати мікроструктуру органів на клітинному рівні, а також патофізіологічні та патогенетичні механізми різних захворювань як природженої, так і набутої етіології, а поява генних і клітинних технологій – застосовувати їх у комплексному лікуванні ряду захворювань.

Проривні технології часто виникають на стику багатьох дисциплін. Одним з перших продуктів такої конвергенції стали стенти з лікарським покриттям. Сюди ж відносяться розроблені останнім часом методи трансдермальної доставки ліків і імплантуються пристрої доставки лікарських засобів. Але найперспективнішим результатом зближення різних дисциплін, безперечно, є молекулярна візуалізація, яка виходить за рамки традиційної функціональної візуалізації загальних метаболічних процесів.

Молекулярна візуалізація спрямована на набагато більш дрібні мішені всередині клітини або навіть на окремі молекули. Молекулярна візуалізація – це метод діагностики клітинного метаболізму *in vivo*, специфічних властивостей клітини з можливістю напівкількісної та візуальної оцінки.

Головним елементом такого дослідження є отримання і застосування спеціальних інертних контрастних речовин (як правило, макромолекул), які не порушують процесів клітини і не призводять до будь-яких біологічних змін. Другим важливим елементом є спосіб введення таких речовин у живий організм, третім – апаратура для візуалізації процесів у клітинах після введення таких препаратів. Наприклад, для діагностики пухлин застосовуються макромолекули, які специфічно вбудовуються в рецепторні білкові ланцюги на поверхні пухлинної клітини.

Молекулярна візуалізація заснована на різних методах побудови зображення і буде все більше використовуватися при діагностиці серцево-судинних, неврологічних, онкологічних та інших захворювань. В онкології вона може забезпечити раннє виявлення і контр-

оль за пухлиною в режимі реального часу на безпрецедентному рівні деталізації.

Важливим критерієм є вибір мітки, яку «несуть» контрастні речовини, як правило, це радіонукліди або флуоресціюючі барвники. Піко-і наномолярні значення концентрації радіофармпрепарату є на сьогодні найбільш чутливими для внутрішньоклітинної діагностики.

До галузей широкого застосування молекулярної візуалізації відносять сучасну фармакологічну галузь, клінічну медицину [32,33] і майбутню медичну практику – тераностіку. Науковий прогрес в інформативній техніці, мікроелектроніці, в науці про нові кристали дозволив у XXI столітті створити перші апробовані діагностичні технології молекулярної візуалізації, такі як позитронно-емісійна томографія та ін.

Особливо бурхливий прогрес відзначається в створенні біологічних зондів і радіофарміндустрії [34]. Ця галузь сучасної медицини відноситься до найбільш трудомісткої й часто не прибуткової сфери, оскільки тільки 10% наукових проектів використовується після численних випробувань в клінічній практиці. Особливе місце в таких дослідженнях та інвестиціях займають препарати, що діють на ключові ділянки геному людини. За новими даними, є база з 30000 генів людини, які кодуєть 100000 різних білків. Десята частина таких білків є можливою мішенню майбутніх медичних препаратів. Кожен білок з групи мішеней має в організмі від 5 до 50 функцій залежно від комплексного поєднання з іншими молекулами. Поки такі дослідження можливі тільки з тваринами, але найближчим часом терапія, спрямована на клітинні мішені, буде випробувана і на людині.

Клітинна терапія. Жодна інноваційна галузь медичної науки не приваблює так, як клітинна терапія. Незважаючи на виникаючі етичні проблеми, потенціал цього напряму здатен повністю перетворити методологію лікування хвороби. На стовбурові клітини покладають великі надії при пошуку нових шляхів лікування захворювань серця. Не менш перспективними перебачаються підходи до використання нейронів у лікуванні нейродегенеративних захворювань, нейротравм, наслідків інсультів. Іншим потенційним напрямом для терапевтичного застосування стовбурових клітин є лікування інсулінзалежного цукрового діабету.

Розробка підходів до перепрограмування постнатальних клітин і отримання плюрипотентних клітин індивідуально для кожного пацієнта відкриває унікальні можливості для імуносумісних трансплантацій клітинних продуктів, необхідних для замісної терапії соціально значущих захворювань.

Обнадійливими видаються дослідження імуномодуючих і протизапальних властивостей деяких

стовбурових клітин, які в перспективі можуть бути використані для лікування ішемій тканин, корекції аутоімунних захворювань, як засіб забезпечення імуносумісності при трансплантації органів.

Технології клітинної та тканинної інженерії можуть вже у найближчі 5-10 років представити клінічно прийнятні підходи до відновлення життєво важливих тканин і органів: серцевого м'язу, печінки, інсулінпродукуючих клітин підшлункової залози, нервових клітин та ін

Вже сьогодні в технологічно розвинених країнах (США, Англія, Німеччина, Швеція та ін.) значно знижена летальність від критичних опіків за рахунок широкого застосування технологій вирощування клітин шкіри і використання живого еквівалента шкіри. Клітинні препарати входять у практику лікування уражень рогівки, кісткового мозку, кісток, хряща. Ряд клітинних технологій і препаратів в передових країнах проходять клінічні випробування. Створюється система банків тканин та органів на випадок надзвичайних ситуацій.

Перспективні можливості відкриваються в лікуванні неврологічних розладів. Дослідження показали, що ембріональні стовбурові клітини після введення в мозок мишей диференціюються в дофамінергічні нейрони, що відновлюють на 80% функції у шурів і мишей в умовах змодельованої хвороби Паркінсона. Схожі, хоча і попередні, результати були отримані і на тваринних моделях ушкоджень спинного мозку.

Надзвичайно важливими представляються дослідження механізмів формування клітинної відповіді. У центрі уваги – структурно-функціональна організація клітинних білків, взаємодія клітини з пептидними і непептидними регуляторами, аналіз їх рецепції, шляхів трансдукції сигналу, ефекторних ланок: фосфорилування білків-мішеней, змін генної експресії. Даний напрямок найбільш продуктивний для створення нових ліків.

Прогрес біомедичних досліджень забезпечується, з одного боку, створенням трансляційних експериментальних моделей з використанням спрямованих мутацій, селекційних методів, фармакологічних аналізаторів, а з іншого – розвитком нових підходів до оцінки патофізіологічних процесів, фармакодинаміки і фармакокінетики ліків у людини, найважливішим з яких є методи візуалізації.

Генна терапія. Досить багатообіцяючим напрямком біомедицини є генна терапія. Якщо на зорі розвитку цього напрямку робилися спроби додати до геному нормальну копію відсутнього або дефектного гена, то в даний час методи доставки генів використовуються для того, щоб замінити дефектний ген його нормальною копією, доставити гени, що забез-

печують деструкцію пухлинних клітин або їх реверсію, в нормальні клітини, доставити вірусні або бактеріальні гени для вакцинації, доставити гени, які сприяють росту нових тканин або стимулюють регенерацію пошкоджених тканин. Ці результати з плином часу повинні дозволити генній терапії зайняти належне місце в лікуванні онкологічних захворювань, атеросклерозу, діабету II типу та його ускладнень, гемофілії та ін. [35,36,37,38].

Фармакогеноміка. Найбільш часто асоціюється з найбільш передовими тенденціями в розвитку біомедицини останніх років. Під фармакогеномікою зазвичай мають на увазі використання досягнень генетики для розробки нових лікарських засобів, зокрема «індивідуальних» препаратів, що дозволяють лікувати конкретний недуг конкретної людини засобами персоналізованої медицини.

Після розшифровки геному людини з'явилася можливість встановити зв'язок поліморфізмів зі схильністю до захворювань і з ефективністю фармакотерапії. Однак до 2006-2007 рр. стало ясно, що методологія генів-кандидатів, повногеномний аналіз визначають лише імовірнісні асоціації при мультифакторіальній патології. Успішні рішення виникають тільки при виявленні сильних співвідношень генної експресії і фенотипу, що встановлено і набуло прикладного значення для моногенних станів.

Фармакогеноміка прагне знайти і охарактеризувати кореляції між генотипом пацієнта (генетичним профілем) і його терапевтичної реакцією з метою розробки індивідуальних лікарських засобів. За останні роки геномні і протеомні методи вивели розвиток цієї галузі на новий рівень, але вона продовжує поповнюватися сучасним інструментарієм. Зокрема, потужною зброєю для лікування і профілактики захворювань стає технологія малих інтерферуючих РНК (РНКі) – фундаментально новий метод посттранскрипційного вимикання генів, який може бути використаний для терапевтичної регуляції експресії генів. РНКі представляють собою «розумні кулі», які циркулюють по всьому тілу, щоб вимкнути окремі гени, які викликають хворобу. Ця технологія спирається на дволанцюжкові РНК для активації білків, які або пов'язують, або вирізують матричну РНК. РНКі-терапія в кінцевому підсумку доповнить сучасні методи лікування захворювань там, де звичайні методи лікування виявляються неефективними.

Основною перешкодою для використання РНКі-терапії є те, що молекули РНК, як правило, швидко руйнуються в кровотоці. Розроблено способи хімічної модифікації молекул РНК, що дозволили збільшити їх стабільність при збереженні активності. Це дозволяє сподіватися, що РНКі-терапія знайде своє місце в медичній практиці.

Персоналізована медицина – це об'єднання геноміки, постгеномних технологій, терапевтичного лікарського моніторингу та молекулярної фармакології. Персоналізовану медицину визначають як галузь охорони здоров'я, що швидко розвивається, засновану на інтегрованому, координованому та індивідуальному для кожного пацієнта підході до аналізу виникнення та перебігу захворювань, або інтегральну медицину, яка включає розробку персоналізованих засобів лікування на основі геноміки, тестування на схильність до хвороб, профілактику, об'єднання діагностики з лікуванням та моніторинг лікування [39].

Мета персоналізованої медицини полягає в тому, щоб «знайти найбільш відповідний клінічний підхід для конкретного хворого і в деяких випадках навіть розробити схему лікування пацієнта відповідно до його індивідуальних параметрів». Необхідність цього зумовлена тим, що традиційні, створені для лікування конкретного захворювання, лікарські засоби виявляються неефективними для 30-60% пацієнтів, поряд з високою частотою виникнення побічних ефектів. В основі розвитку персоналізованої медицини лежить аналіз особливостей геному людини. Так, в клінічному плані в першу чергу мова йде про те, щоб за допомогою генного аналізу встановити, чи варто взагалі приймати той чи інший препарат. Це необхідно тому, що навіть незначні індивідуальні відмінності в ДНК у двох пацієнтів можуть призвести до того, що один і той же лікарський препарат буде діяти на них зовсім по-різному [40].

Безсумнівно, персоналізована медицина потребує впровадження додаткових високотехнологічних методів аналізу стану пацієнта, що, здавалося б, призводить до подорожчання медичних послуг. Та все ж, зазначається, що в кінцевому рахунку персоналізований підхід веде до істотної економії витрат на медицину: при правильно поставленому діагнозі і тактиці лікування відповідні витрати різко скорочуються. Більше того, застосування персоналізованих методів істотно скоротить смертність від ряду захворювань, у тому числі за рахунок індивідуального ефекту призначених лікарських препаратів. Перспективність цього напрямку очевидна, особливо по відношенню до онкологічних, серцево-судинних, неврологічних та інших соціально значимих захворювань.

Останні десятиліття відзначені успіхами в галузі реалізації міждисциплінарних досліджень: імунології, лазерно-інформаційних технологій для хірургії, розробки оригінальних лікарських засобів, розкриття механізмів атеросклерозу, лікування внутрішньочерепних крововиливів, біосумісних матеріалів на основі фосфатів кальцію, розробки методів хірургічного лікування аневризми висхідного відділу аорти,

засобів профілактики, діагностики та лікування злоякісних пухлин, створення кон'югованих полімерсубодиничних імуногенів і вакцин, препаратів, що пригнічують вірус імунодефіциту людини, принципів регенерації опорних органів і тканин, створення технологій протезування нижніх кінцівок та ін.

Таким чином, проведений аналіз свідчить про необхідність визначення найбільш пріоритетних напрямів розвитку медичної науки в Україні, забезпечення тісної інтеграції зусиль вчених системи НАН і НАМН України, а також вищих медичних навчальних закладів. Необхідна структурна перебудова – створення нових сучасних лабораторій та центрів з найбільш актуальних напрямів розвитку наукових досліджень, а також прогнозована можливість навчання і стажування молодих науковців в кращих лабораторіях світу на конкурсній основі. Вважаємо за необхідне створення центрів колективного користування сучасними приладами та методами в системі НАМН України.

Одним з пріоритетних завдань є розвиток медичної науки та інновацій у сфері охорони здоров'я, що передбачає, перш за все, формування і виконання наукових програм з пріоритетних напрямів з метою підтримки здоров'я населення та формування здорового способу життя, розробки та впровадження нових ефективних технологій профілактики, діагностики та лікування соціально значущих захворювань в практику системи охорони здоров'я.

Література

- Сердюк А.М., Кундієв Ю.І., Нагорна А.М., Широбоков В.П. Стратегія розвитку профілактики в охороні здоров'я в Україні. Журнал НАМН України. 2012; 18(3):358-371.
- Кундієв Ю.І. Фундаментальна наука і виклики охорони здоров'я. Журнал НАМН України. 2011; 17(1):3-6.
- Москаленко В.Ф. Здоровье и здравоохранение: ключевые императивы.- Киев: ВД «Авіцена», 2011: 256.
- Vaccines, 5th Edition/Eds.:S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, P.A. Offit.- Saunders, Philadelphia, 2008:1610.
- Plotkin S.A., Plotkin S.L. The development of vaccines: how the past led to the future. Nat Rev Microbiol. 2011; 9(12):889-893.
- Koff W.C., Burton D.R., Johnson P.R. et al. Accelerating next-generation vaccine development for global disease prevention. Science. 2013;340(6136):1232910.
- Wesolowski D., Tae H.S., Gandotra N. et al. Basic peptide-morpholino oligomer conjugate that is very effective in killing bacteria by gene-specific and non-specific modes. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(40):16582-16587.
- Wesolowski D., Alonso D., Altman S, Combined effect of a peptide-morpholino oligonucleotide conjugate and a cell-penetrating peptide as an antibiotic. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110(21)8686-8689.
- Sawyer A.J., Wesolowski D., Gandotra N. et al. A peptide-morpholino oligomer conjugate targeting Staphylococcus aureus gyrA mRNA improves healing in an infected mouse cutaneous wound model. Int J Pharm. 2013; 453(2):651-655.
- Augagneur Y., Jaubert L., Schiavoni M. et al. Identification and Functional Analysis of the Primary Pantothenate Transporter, PfPAT, of the Human Malaria Parasite Plasmodium falciparum. J Biol Chem. 2013;288(28):20558-20567.
- Kirsch J., Siltanen C., Zhou Q. et al. Biosensor technology: recent advances in threat agent detection and medicine. Chem Soc Rev. 2013 Jul 15.
- Zhang Y., Yang D., Weng L., Wang L. Early lung cancer diagnosis by biosensors. Int J Mol Sci. 2013; 14(8):15479-15509.
- Fracchiolla N.S., Artuso S., Cortelezzi A. Biosensors in clinical practice: focus on oncohematology. Sensors (Basel). 2013; 13(5):6423-6447.
- Ahmed M.U., Saaem I., Wu P.C., Brown A.S. Personalized diagnostics and biosensors: a review of the biology and technology needed for personalized medicine. Crit Rev Biotechnol. 2013;1-17.
- Ghafourian S., Sekawi Z., Raftari M., Ali M.S. Application of proteomics in lab diagnosis. Clin Lab. 2013;59(5-6):465-474.
- Barallobre-Barreiro J., Chung Y.L., Mayr M. Proteomics and metabolomics for mechanistic insights and biomarker discovery in cardiovascular disease. Rev Esp Cardiol. 2013; 66(8):657-661.
- Sun H., Chen G.Y., Yao S.Q. Recent advances in microarray technologies for proteomics. Chem Biol. 2013; 20(5):685-699.
- Daviss B. Growing Pains for Metabolomics. The Scientist. 2005; 19(8): 25-28.
- Putri S.P., Nakayama Y., Matsuda F. et al. Current metabolomics: practical applications. J Biosci Bioeng. 2013; 115(6):579-589.
- Fanos V., Iacovidou N., Puddu M. et al. Metabolomics in neonatal life. Early Hum Dev. 2013; 89 (Suppl 1):S7-S10.
- Fanos V., Atzori L., Makarenko K. et al. Metabolomics application in maternal-fetal medicine. Biomed Res Int. 2013;2013:720514. doi: 10.1155/2013/720514. Epub 2013 Jun 9.
- Vermeersch K.A., Styczynski M.P. Applications of metabolomics in cancer research. J Carcinog. 2013 Jun 18;12:9. doi: 10.4103/1477-3163.113622.

23. Trushina E., Mielke M.M. Recent advances in the application of metabolomics to Alzheimer's Disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jun 29. pii: S0925-4439(13)00223-8. doi:10.1016/j.bbadis.2013.06.014.
24. Zhang A.H., Sun H., Wang X.J. Recent advances in metabolomics in neurological disease, and future perspectives. *Anal Bioanal Chem*. 2013 May 30.
25. Priori R., Scrivo R., Brandt J. et al. Metabolomics in rheumatic diseases: The potential of an emerging methodology for improved patient diagnosis, prognosis, and treatment efficacy. *Autoimmun Rev*. 2013; 12(10):1022-1030.
26. Zhao Y.Y. Metabolomics in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2013; 422:59-69.
27. Joseph P, Umbright C, Sellamuthu R. Blood transcriptomics: applications in toxicology. *J Appl Toxicol*. 2013 Mar 1. doi: 10.1002/jat.2861.
28. McHale C.M., Zhang L., Thomas R., Smith M.T. Analysis of the transcriptome in molecular epidemiology studies. *Environ Mol Mutagen*. 2013 Aug 1. doi: 10.1002/em.21798.
29. Russell C., Rahman A., Mohammed A.R. Application of genomics, proteomics and metabolomics in drug discovery, development and clinic. *Ther Deliv*. 2013; 4(3):395-413.
30. Yagel S., Cohen S.M., Shapiro I., Valsky D.V. 3D and 4D ultrasound in fetal cardiac scanning: a new look at the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29(1):81-95.
31. Gregg C.L., Butcher J.T. Translational paradigms in scientific and clinical imaging of cardiac development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2013; 99(2):106-120.
32. Atreya R., Goetz M. Molecular imaging in gastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul 16.
33. Tahara N., Tahara A., Honda A. et al. Molecular imaging of vascular inflammation. *Curr Pharm Des*. 2013 Jun 20.
34. Wilmot A., Gieschler S., Behera D. et al. Molecular imaging: an innovative force in musculoskeletal radiology. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(2):264-277.
35. Mali S. Delivery systems for gene therapy. *Indian J Hum Genet*. 2013;19(1):3-8.
36. Lin X., Tao L., Tang D. Gene Therapy, A Targeted Treatment for Diabetic Nephropathy. *Curr Med Chem*. 2013 Jul 24. [Epub ahead of print]
37. Semiz S., Dujic T., Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(2):154-171.
38. Monahan P.E., Gui T. Gene therapy for hemophilia: advancing beyond the first clinical success. *Curr Opin Hematol*. 2013 Jul 11. [Epub ahead of print]
39. Chen J.J., Lin W.J., Chen H.C. Pharmacogenomic biomarkers for personalized medicine. *Pharmacogenomics*. 2013; 14(8):969-680.
40. Matsui S. Genomic biomarkers for personalized medicine: development and validation in clinical studies. *Comput Math Methods Med*. 2013;2013:865980. doi: 10.1155/2013/865980. Epub 2013 Apr 17.

Відомості про автора:

Майданник Віталій Григорович – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. 01601, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; E-mail: maidannyk@gmail.com

© В.Г. Маданник, 2014