

В. Г. Майданник

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, 01004 Київ

ГЛОБАЛЬНІ ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У КЛІНІЧНІЙ МЕДИЦИНІ (огляд літератури)

Проведено аналіз глобальних тенденцій розвитку наукових досліджень у клінічній медицині. Представлена характеристика найбільш перспективних напрямів наукових досліджень. Показано, що в системі охорони здоров'я ключовою має бути парадигма її удосконалення, яка спрямована на розробку принципів ефективного використання матеріальних ресурсів в умовах їх обмеження. Особлива увага приділена сучасним тенденціям створення таких лікувально-профілактичних засобів, як вакцини та антибіотики. Зазначено, що антибіотики майбутнього будуть штучно синтезованими сполуками, що спрямовані на “вимкнення” роботи генів у клітинах мікроорганізмів, які викликають різноманітні захворювання. Це дозволить вирішити проблему стійкості мікроорганізмів до традиційних ліків. Рушійною силою в дослідженнях буде технологія секвенування ДНК, широке використання біосенсорів, мікрочіпів, а також бурхливий розвиток таких напрямів медицини, як протеоміка, метаболоміка та транскриптоміка. Особливо бурхливий прогрес відзначається у розвитку нанотехнологій, застосуванні 3D та 4D технологій, а також методів молекулярної візуалізації. Показано, що найбільш перспективними напрямками розвитку наукових досліджень є розробка персоналізованих засобів лікування на основі геноміки, тестування на схильність до хвороб, профілактика, поєднання діагностики з лікуванням та його моніторинг.

Ключові слова: наукові дослідження, вакцини, антибіотики, біосенсори, мікрочіпи, протеоміка, метаболоміка, транскриптоміка, нанотехнології, молекулярна візуалізація, персоналізована медицина.

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. Прогрес в нових знаннях та їх впровадження особливо динамічно відбуваються останніми десятиліттями. На сьогодні, за оцінками експертів, кількість актуальних досліджень у світі не перевищує 500. На фінансування науки витрачається у 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 із серією вибухів. Періодично то в одному, то в іншому з її напрямів відбувається прорив. Особливо значні успіхи були

досягнуті в лікуванні захворювань, що раніше вважалися невиліковними. Цьому сприяли такі політичні та демографічні виклики, як глобалізація економіки, приріст населення та його постаріння в розвинених країнах, а також відкриття кінця 1990-х — початку 2000-х років у галузі дослідження геному.

Однак у 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 істотно залежить від визначення основних причин, що спричиняють захворюваність і смертність, які можливо не тільки запобігти, а і уникнути істотних витрат [3].

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 істотно 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 [1]. Це взаємопроникнення настільки очевидне, що можна говорити про появу нової когнітивної дисципліни — біомедицини.

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 складається із семи основних напрямів, які довгий час розвивалися самостійно, але в останні роки все більше і більше зливаються і взаємопроникають. Зокрема, сформований найбільш потужний і розгалужений такий сегмент, як фармацевтична промисловість, яка істотно 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 він став у даний час однією з технологічних основ інновацій. Останнім часом істотно зростає сегмент медичних приладів і пристроїв, що відбувається на основі інженерних “ноу-хау” та біомедичної науки. Не можна не відзначити сегмент діагностичних систем, який почав активно розвиватися після серії відкриттів у геноміці та протеоміці. 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.) зі 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 напрямів.

Біомедицина постійно генерує нові технології. Тільки за останні 30 років відбулося кілька технологічних стрибків: від парадигм медичної хімії та фармакології 1960-70-х років, наслідком яких стало виробництво антибіотиків і хімічних лікарських засобів, через досягнення біохімії, молекулярної біології та генної інженерії 1980-х років прийшли до створення технології рекомбінантних ДНК, генетично модифікованих організмів і цілої серії терапевтичних біопрепаратів, до геноміки 2000-х років, яка може незабаром привести до персоналізованої медицини або до медицини трьох “П” (передбачливої, 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 зумовлено 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”.

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, у даний час в клінічних дослідженнях знаходиться 140 протиракових вакцин. Загальний обсяг продажів онковакцин до 2015 р. може скласти більше 25 млрд доларів США.

Вважається, що фундаментальні дослідження проводяться заради отримання нових знань, а не як відповідь на запити ринку. Проте останнім часом результати фундаментальних досліджень стають все більш затребувані практикою. Так, фундаментальному проекту з розшифровки геному 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 "Мікробіом 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 та 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) та 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. До них належать секвенування ДНК, протеомний ана-

ліз, мікročіпи і досягнення в галузі оптики і технологій візуалізації. Ці досягнення знаходяться на передньому краї створюваної персоналізованої медицини.

Характеристика найбільш перспективних напрямів наукових досліджень

Аналіз досягнень та успіхів 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 [3, 32]. Що стосується нових стратегій для розробки вакцин, то існують два напрями у створенні вакцин, стосовно до яких можуть бути корисні методи молекулярного клонування. Перший передбачає створення антигенних компонентів вірусів чи інших мікроорганізмів, які можуть бути використані як вакцини; цей напрям у даний час бурхливо розвивається. Мета другого напрямку — одержання дефектних чи аттенуйованих штамів для використання в якості живих вірусних ослаблених вакцин [23]. Крім того, з метою посилення імуногенності антигенів створюються удосконалені нові допоміжні речовини (ад'юванти), зокрема з використанням цитокінів [5]. Як вважають експерти, одним із перспективних напрямів вакцинології є індукція вродженого імунітету [23].

До основних глобальних захворювань, проти яких необхідна розробка вакцин нового покоління, належать ВІЛ, онкологічні захворювання, хелікобактеріоз, хламідії, цитомегаловірусна інфекція, лихоманка денге, вірус Епштейна — Барр, гепатит С, герпес, грип та інші вірусні респіраторні захворювання (респіраторно-синцитіальні віруси, риновіруси тощо), лейшманіоз, малярія, шистосомоз, шигелла, стрептококи групи А і В, інфекції сечових шляхів, алергія, аутоімунні захворювання та ін. [17].

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 [3].

Антибіотики. Одним із найважливіших напрямів розвитку біомедицини є пошук та розробка нових вискоєфективних антибіотиків. Слід зазначити, що антибіотики майбутнього будуть спрямовані на "вимкнення" генетичних процесів у клітинах мікроорганізмів, що викликають різноманітні

захворювання [35]. 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 мікроорганізмів. 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 [34]. Така конструкція в клітинах мікроорганізмів зв’язується з молекулами матричної РНК, яка 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 із перспективних напрямів у біофармацевтиці. На сьогодні нові препарати успішно зарекомендували себе в лабораторних дослідженнях [6, 27]. Звичайно, синтез нових антибіотиків хоча і коштуватиме дорожче виробництва традиційних препаратів, але це буде економічно виправдано завдяки зниженню смертності.

Технологія секвенування ДНК стає рутинною 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 про свій власний “генетичний код”, що дозволить їй отримати від лікаря, який має відповідну освіту, конкретні рекомендації щодо використання самих ефективних лікарських засобів та про їх можливі побічні ефекти.

Швидке секвенування допоможе виявити взаємозв’язок генотипу і фенотипу та підібрати лікарські засоби для певних мішеней. В онкології ця технологія дасть змогу встановити підтипи пухлин, розшифрувати комбінації мутацій, що призводять до пухлинної трансформації. Виявлення за допомогою секвенування одонуклеотидних поліморфізмів генів необхідно для ідентифікації множинних генів, що асоційовані з такими комплексними захворюваннями, як рак і діабет, з тим, аби 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 електричного сигналу, що пропорційний концент-

рації певної хімічної сполуки 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) [12, 16, 39]. Ще більш привабливою є можливість безперервного моніторингу *in vivo* 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 біосенсорів [16]. За оцінками експертів, світовий ринок біосенсорів у 2015 р. досягне 12 млрд доларів США [16]. Особливо слід зазначити, що розробка та широке застосування біосенсорів у клінічній медицині — це один з перспективних шляхів для впровадження системи персоналізованої медицини [4].

Мікрочіпи — основний інструмент дослідження експресії генів, який допомагає виявити взаємозв’язок багатьох генів. У даний час мікрочіпи дозволяють одночасно визначити до 100 000 профілів одонуклеотидних поліморфізмів, 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 та у проточній цитометрії.

Протеоміка — напрям біомедицини, що активно розвивається в останні десятиліття і пов’язаний з вивченням білків. Терміном “протеом” позначають всю сукупність білків (протеїнів) організму, синтезованих клітинами, тканинами у певний період часу. Або, більш строго, це сукупність

експресованих протеїнів у певному типі клітин або в організмі у 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 у 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 зі здорової і пошкодженої тканини [13]. Так, при серцево-судинних захворюваннях виявлено понад 200 різних білкових маркерів, що забезпечує більш точну та ефективну діагностику [7]. Крім того, протеомний аналіз дозволяє вести спрямований пошук засобів впливу на конкретну мішень. Накопичено 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 у порівнянні з догеномною ерою, коли відкриття нового маркера було відносно рідкісною подією. Обсяг світового ринку біомаркерів в 2010 р. становив 13,5 млрд доларів США, а до 2015 р. очікується зростання майже до 33,3 млрд доларів США [29].

З появою високопродуктивних методів аналізу геному в самий найближчий час очікується прорив у 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 р., будуть мати фармакогенетичні характеристики.

Надзвичайно перспективним напрямом наукових досліджень є **метаболоміка** — 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 [9]. Метаболом являє собою сукупність усіх метаболітів, які є кінцевими продуктами обміну речовин у клітині, тканині, органі або організмі [25]. Коли 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 у галузі метаболоміки зумовлені тим, що, з хімічного погляду, 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 [11]. Вже сьогодні різноманітні аспекти визначення метаболому успішно використовуються в акушерстві [10], неонатології [11], онкології [33], неврології [31, 38], ревматології [24], нефрології [40] та в інших галузях профілактичної і клінічної медицини.

Одним із важливих і перспективних напрямів розвитку медичної науки є **транскриптоміка** — визначення сукупності всіх транскриптів (мРНК і некодуючі РНК), що синтезовані однією клітиною або групою клітин. Поняття “транскриптом” може позначати повний набір транскриптів в даному організмі або специфічний набір транскриптів (молекул РНК), представлений в клітинах певного типу. На відміну від геному, 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*) [15, 21].

Отже, одне з основних завдань системної біології та функціональної геноміки — це інтегрування даних протеоміки, транскриптоміки та метаболічної інформації для отримання більш цілісного уявлення про живі організми [26].

Нанотехнології. Порівняно новим напрямом біомедицини є нанотехнології, які пронизують буквально всі галузі медичної промисловості, у т.ч. біоматеріали, пристрої, електроніку, контрастуючі агенти для магнітно-ядерної томографії тощо. Як очікується, ринок нанотехнологічних продуктів до 2015 р. 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 нанотехноло-

гіями. Не менше обіцяє застосування нанотехнологічних розробок для 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 генах 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 можливість використовувати переваги інноваційних способів візуалізації традиційних 2D ультразвукових зображень за допомогою складних алгоритмів, здатних надати неймовірні 3/4-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 дають змогу відразу ж записувати, завантажувати і зберігати колекції зображень [14, 37].

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 набуті етіології, а поява генних і клітинних технологій — застосовувати їх у комплексному лікуванні ряду захворювань.

Проривні технології часто виникають на стику багатьох дисциплін. Одним із перших продуктів такої конвергенції стали стенти з лікарським покриттям. Сюди ж належать розроблені останнім часом методи трансдермальної доставки ліків та імплантації пристроїв 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 багато більш дрібні мішені всередині клітини або навіть на окремі молекули. Молекулярна візуаліза-

ція — 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 самих 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 пухлини і контроль її стану в режимі реального часу на безпрецедентному рівні деталізації.

Важливим критерієм є вибір мітки, яку “несуть” контрастні речовини; як правило, це радіонукліди або флуоресцюючі барвники. Піко- і наномольні концентрації радіофармпрепарату є на сьогодні найбільш чутливими для внутрішньоклітинної діагностики.

До широкого застосування молекулярної візуалізації відносять сучасну фармакологічну галузь, клінічну медицину [5, 30] та майбутню медичну практику — тераностіку. Науковий прогрес в інформативній техніці, мікроелектроніці дозволив у XXI столітті створити перші апробовані діагностичні технології молекулярної візуалізації — такі, як позитронно-емісійна томографія та ін.

Особливо бурхливий прогрес відзначається у створенні біологічних зондів і радіофарміндустрії [36]. Ця галузь сучасної медицини належить до самої трудомісткої й часто неприбуткової сфери, оскільки лише 10 % наукових проектів використовуються після численних випробувань у клінічній практиці. Особливе місце в таких дослідженнях та інвестиціях займають препарати, що діють на ключові ділянки геному людини. За новими даними, є база з 30 тис. генів людини, які кодують 100 тис. 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, що направлена на клітини-мішені, буде випробувана і на людині.

Клітинна терапія. Жодній інноваційній галузі медичної науки не приділяється такої уваги, як клітинній терапії. Незважаючи на виникаючі етичні проблеми, потенціал цього напрямку такий, що здатний повністю перетворити методологію лікування хвороби. На стовбурові клітини покладають великі надії при пошуку нових шляхів лікування захворювань серця. Не менш перспективними передбачаються 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 імунотулюючих 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'яза, 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 у 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 щурів і мишей в умовах змодельованої хвороби Паркінсона. Схожі, хоч і попередні, результати були отримані і на тваринних моделях ушкоджень спинного мозку.

Надзвичайно важливими представляються дослідження механізмів формування клітинної від-

повіді. У центрі уваги — структурно-функціональна організація клітинних білків, взаємодія клітини з пептидними і непептидними регуляторами, аналіз їх рецепції, шляхів трансдукції сигналу, ефektorних ланок: фосфорилування білків-мішеней, змін генної експресії. Даний напрям 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, найважливішими з яких є методи візуалізації.

Генна терапія є досить багатообіцяючим напрямом біомедицини. Коли 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 забезпечують 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 часом сприятимуть генній терапії посісти належне місце у лікуванні онкологічних захворювань, атеросклерозу, діабету II типу та його ускладнень, гемофілії та ін. [18, 19, 22, 28].

Фармакогеноміка найчастіше асоціюється із самими передовими тенденціями в розвитку біомедицини останніх років. Під фармакогеномікою зазвичай мають на увазі використання досягнень генетики для розробки нових лікарських засобів, зокрема "індивідуальних" препаратів для лікування конкретної недуги конкретної людини засобами персоналізованої медицини.

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

Фармакогеноміка прагне знайти і охарактеризувати кореляцію між генотипом пацієнта (генетичним профілем) і його терапевтичною реакцією з метою розробки індивідуальних лікарських засобів. За останні роки геномні і протеомні методи вивели розвиток фармакогеноміки на новий рі-

вень, 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 зв’язують, або вирізують матричну РНК. РНКі-терапія має доповнити сучасні методи лікування захворювань там, де звичайні методи лікування виявляються неефективними.

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

Персоналізована медицина — це поєднання геноміки, постгеномних технологій, терапевтичного лікарського моніторингу та молекулярної фармакології. Персоналізовану медицину визначають як галузь, що заснована на інтегрованому, координованому та індивідуальному для кожного пацієнта підході до аналізу виникнення та перебігу захворювань, або як інтегральну медицину, яка включає розробку персоналізованих засобів лікування на основі геноміки, тестування на схильність до хвороб, профілактику, поєднання діагностики з лікуванням та моніторинг лікування [8].

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 [20].

Безсумнівно, персоналізована медицина потребує впровадження додаткових високотехнологічних методів аналізу стану пацієнта, що, здавалося б, призводить до подорожчання медичних послуг. Тим не менш, 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 для лікування онкологічних, серцево-судинних, неврологічних та інших соціально значимих захворювань.

Останні десятиліття відзначені успіхами у 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 вакцин, препаратів, що пригнічують вірус імунодефіциту людини, принципів регенерації опорних органів і тканин, створення технологій протезування верхніх і нижніх кінцівок та ін.

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 передбачити можливість навчання і стажування молодих науковців у кращих лабораторіях світу на конкурсній основі. Вважаємо за необхідне створення центрів колективного користування сучасними приладами та методами в системі НАМН України.

Одним із 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.

Список використаної літератури

1. Кундієв Ю. І. Фундаментальна наука і виклики охорони здоров'я // Журн. НАМН України. — 2011. — 17, № 1. — С. 3-6.
2. Майданник В. Г. Перспективи розвитку клінічної педіатрії в XXI столітті // Педіатр., акуш. та гінекол. — 2002. — № 1. — С. 8-12.
3. Сердюк А. М., Кундієв Ю. І., Нагорна А. М., Широбок В. П. Стратегія розвитку профілактики в охороні здоров'я в Україні // Журн. НАМН України. — 2012. — 18, № 3. — С. 358-371.
4. 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. — 2014. — 34, № 2. — P. 180-196.
5. Atreya R., Goetz M. Molecular imaging in gastroenterology // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — 10, № 12. — P. 704-712.
6. Augagneur Y., Jaubert L., Schiavoni M. et al. Identification and functional analysis of the primary pantothenate transporter, PfPAT, of the human malaria parasite // J. Biol. Chem. — 2013. — 288, № 28. — P. 20558-20567.
7. 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. — P. 657-661.
8. Chen J. J., Lin W. J., Chen H. C. Pharmacogenomic biomarkers for personalized medicine // Pharmacogenomics. — 2013. — 14, № 8. — P. 969-680.
9. Daviss B. Growing pains for metabolomics // The Scientist. — 2005. — 19, № 8. — P. 25-28.
10. Fanos V., Atzori L., Makarenko K. et al. Metabolomics application in maternal-fetal medicine // Biomed. Res. Int. — 2013. — doi: 10.1155/2013/720514.
11. Fanos V., Iacovidou N., Puddu M. et al. Metabolomics in neonatal life // Early Hum. Dev. — 2013. — 89, Suppl 1. — P. S7-S10.
12. Fracchiolla N. S., Artuso S., Cortezzi A. Biosensors in clinical practice: focus on oncohematology // Sensors (Basel). — 2013. — 13, № 5. — P. 6423-6447.
13. Ghafourian S., Sekawi Z., Raftari M., Ali M. S. Application of proteomics in lab diagnosis // Clin. Lab. — 2013. — 59, № 5-6. — P. 465-474.
14. 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. — P. 106-120.
15. Joseph P., Umbright C., Sellamuthu R. Blood transcriptomics: applications in toxicology // J. Appl. Toxicol. — 2013. — 33, № 11. — P. 1193-1202.
16. Kirsch J., Siltanen C., Zhou Q. et al. Biosensor technology: recent advances in threat agent detection and medicine // Chem. Soc. Rev. — 2013. — 42, № 22. — P. 8733-8768.
17. Koff W. C., Burton D. R., Johnson P. R. et al. Accelerating next-generation vaccine development for global disease prevention // Science. — 2013. — 340, № 6136. — doi: 10.1126/science.1232910.
18. Lin X., Tao L., Tang D. Gene therapy, A targeted treatment for diabetic nephropathy // Curr. Med. Chem. — 2013. — 20, № 30. — P. 3774-3784.
19. Mali S. Delivery systems for gene therapy // Indian J. Hum. Genet. — 2013. — 19, № 1. — P. 3-8.
20. Matsui S. Genomic biomarkers for personalized medicine: development and validation in clinical studies // Comput. Math. Methods Med. — 2013. — doi: 0.1155/2013/865980.
21. McHale C. M., Zhang L., Thomas R., Smith M. T. Analysis of the transcriptome in molecular epidemiology studies // Environ. Mol. Mutagen. — 2013. — 54, № 7. — P. 500-517.
22. Monahan P. E., Gui T. Gene therapy for hemophilia: advancing beyond the first clinical success // Curr. Opin. Hematol. — 2013. — 20, № 3. — P. 410-416.
23. Plotkin S. A., Plotkin S. L. The development of vaccines: how the past led to the future // Nat. Rev. Microbiol. — 2011. — 9, № 12. — P. 889-893.
24. Priori R., Scivo 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. — P. 1022-1030.
25. Putri S. P., Nakayama Y., Matsuda F. et al. Current metabolomics: practical applications // J. Biosci. Bioeng. — 2013. — 115, № 6. — P. 579-589.
26. Russell C., Rahman A., Mohammed A. R. Application of genomics, proteomics and metabolomics in drug discovery, development and clinic // Ther. Deliv. — 2013. — 4, № 3. — P. 395-413.
27. 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. — P. 651-655.
28. Semiz S., Dujic T., Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes // Biochem. Med. (Zagreb). — 2013. — 23, № 2. — P. 154-171.
29. Sun H., Chen G. Y., Yao S. Q. Recent advances in microarray technologies for proteomics // Chem. Biol. — 2013. — 20, № 5. — P. 685-699.
30. Tahara N., Tahara A., Honda A. et al. Molecular imaging of vascular inflammation // Curr. Pharm. Des. — 2014. — 20, № 14. — P. 2439-2447.
31. Trushina E., Mielke M. M. Recent advances in the application of metabolomics to Alzheimer's disease // Biochim. Biophys. Acta. — 2014. — 1842, № 8. — P. 1232-1239.
32. Vaccines: 5th Ed. / Eds: S. A. Plotkin, W. A. Orenstein, P. A. Offit. — Philadelphia: Saunders, 2008. — 1610 p.
33. Vermeersch K. A., Styczynski M. P. Applications of metabolomics in cancer research // J. Carcinog. — 2013. — doi: 10.4103/1477-3163.113622.
34. 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. — P. 8686-8689.
35. 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 nonspecific modes // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 2011. — 108, № 40. — P. 16582-16587.
36. Wilmot A., Gieschler S., Behera D. et al. Molecular imaging: an innovative force in musculoskeletal radiology // Am. J. Roentgenol. — 2013. — 201, № 2. — P. 264-277.
37. 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. — P. 81-95.
38. Zhang A. H., Sun H., Wang X. J. Recent advances in metabolomics in neurological disease, and future perspectives // *Anal. Bioanal. Chem.* — 2013. — **405**, № 25. — P. 8143-8150.
39. Zhang Y., Yang D., Weng L., Wang L. Early lung cancer diagnosis by biosensors // *Int. J. Mol. Sci.* — 2013. — **14**, № 8. — P. 15479-15509.
40. Zhao Y. Y. Metabolomics in chronic kidney disease // *Clin. Chim. Acta.* — 2013. — **422**. — P. 59-69.

Одержано 15.05.2014

ГЛОБАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ (обзор литературы)

В. Г. Майданнык

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца МЗ Украины, 01004 Киев

Проведен анализ глобальных тенденций развития научных исследований в клинической медицине. 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 секвенирования 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 наиболее перспективными направлениями развития научных исследований являются разработка персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактика, объединение диагностики с лечением и его мониторинг.

GLOBAL TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF SCIENTIFIC RESEARCH IN CLINICAL MEDICINE

V. G. Maydannyk

A. A. Bohomolets National Medical University Ministry of Health Ukraine, 01004 Kyiv

Analyzed were the global trends in the development of research in clinical medicine and the most promising areas of research were characterized. A key component of the health system should be a paradigm for its improvement, aimed at developing the principles of effective use of limited material resources. Particular attention is paid to modern trends of development of vaccines and antibiotics. The antibiotics of the future were noted to be artificially synthesized compounds, aimed at “switching off” the genes in the cells of microorganisms which cause various diseases. This will enable to solve the problem of resistance to traditional medicines. A driving force in research will be DNA-sequencing technology, a widespread use of biosensors, microarrays, as well as rapid development of such areas of medicine as proteomics, transcriptomics and metabolomics. Particularly rapid progress is observed in the development of nanotechnologies, use of 3D and 4D technologies, and methods of molecular imaging. The development of personalized treatment based on genomics, testing for predisposition to disease, prevention, association of diagnosing with treatment and therapy monitoring was shown to be one of the most promising areas of research.