

**Проект создания Медицинского центра нанотехнологий, терапии
благородными газами и лечения онкологических больных при научном центре
нанотехнологий в г. Троицке.**

В рамках программы «Фундаментальные науки биологии и медицине»

Введение:

Президент России Д.А.Медведев поставил перед учеными, медиками, биологами, промышленниками задачу широкого внедрения в производство, медицину, биологию нанотехнологических разработок, позволяющих сделать качественный прорыв вперед, догнать и обогнать высокоразвитые западные страны. Как это не парадоксально звучит, но внедрение нанотехнологий в медицину широко началось в конце 80х годов прошлого столетия практически во всех странах, в том числе и бывшем Советском Союзе, когда началось расширенное сотрудничество ВПК и медиков. Но в 90 годах, в силу ряда причин, это сотрудничество было минимизировано. Именно тогда наша промышленность и медицина резко отстали от ведущих западных производителей по качеству и производству диагностической, лечебной, физиотерапевтической, наркозно-дыхательной, контрольно-измерительной, лабораторной и фармацевтической аппаратуры, производству лекарственных препаратов. Но именно у нас, в силу ряда причин и именно плохого финансирования, развивались обходные малобюджетные технологии, которые по существу являлись прародителями нанотехнологий. В частности, был разработан и внедрен в широкую медицинскую практику ксеноновый наркоз, позволяющий значительно сократить время пребывания больного в стационаре и экономить бюджетные деньги. Благодаря широкому внедрению ксеноновой анестезии сейчас в России создан лучший в мире наркозный аппарат Ксена-010, которому нет равных по точности дозирования анестетиков и надежности в работе. Именно мы первые внедрили в широкую терапевтическую практику лечение благородными газами. Именно наша страна имеет оригинальные разработки по аэроионам. Именно у нас наиболее весомые разработки в лечении и использовании с целью профилактики уникального природного вещества лактоферрина.

Литературный обзор:

Атмосферные ионы в природе образуются под действием естественных ионизаторов, в основном космических лучей и радиоактивных минералов. **У поверхности Земли в 1 см³ воздуха содержится, в среднем, около 1000 пар ионов. В воздухе промышленных городов содержание аэроионов падает до 300 пар на 1 см³.** Если учесть общее число молекул в 1 см³ воздуха, концентрация аэроионов ничтожно мала: на один ион приходится примерно 10¹⁶ нейтральных молекул. Однако их влияние на человека чрезвычайно велико.

Среди полутора десятков кислородсодержащих ионов (O^- , O_2^- , O_3^- , O_4^- , NO_2^- , NO_3^- и другие), есть один-единственный носитель целебных свойств, приписываемых аэроионам, — **супероксидный анион-радикал $O_2^{\bullet-}$ (будем называть его супероксидом), без которого невозможно существование живых существ.**

Непосредственные «приёмники» радикала $O_2^{\bullet-}$ в организме -- рецепторы слизистой оболочки полости носа. **В рецепторах носа $O_2^{\bullet-}$ возбуждают сигналы, которые поступают далее в регуляторные центры головного мозга,--в первую очередь, в гипоталамус.**

Эффективным оказался также относительно стабильный продукт химических превращений супероксида – перекись водорода H_2O_2 . **Незначительные количества перекиси водорода образуются в реакции супероксида с парами воды в полости носа и дыхательных путей.** Выяснилось, что распылением в полости носа H_2O_2 можно воспроизвести большинство эффектов $O_2^{\bullet-}$.

В ответ на полученную информацию **в структурах гипоталамуса синтезируются регуляторные вещества** — своеобразные биохимические «вожжи»,

стимулирующие (либерины) или угнетающие (статины) выработку гормонов гипофизом. Гипоталамус синтезирует также собственные гормоны, которые регулируют водно-солевой обмен, тонус кровеносных сосудов, поведенческие реакции, а также функции щитовидной и половых желез.

От гипоталамуса регуляторные нервные импульсы передаются по нейронам и в другие отделы головного мозга. Регуляторные «следы» были обнаружены в базальных ганглиях, стволе мозга, центрах лимбической системы, а также в коре — «высшем распорядителе и распределителе функций организма животного и человека», по определению И. П. Павлова. Известно, что повреждения базальных ганглиев приводят к нарушению целенаправленных движений при болезни Паркинсона, нейроны ствола участвуют в регуляции артериального давления, работы сердца, пищеварительного тракта, а центры лимбической системы контролируют эмоции.

Столь широкий диапазон функций и нервных связей гипоталамуса позволяет объяснить многогранность лечебных и профилактических эффектов $O_2^{\bullet-}$. У здорового человека супероксид, воздействуя через гипоталамус на структуры мозга, обеспечивает адаптацию к действию стресс-факторов, нормализацию углеводного и белкового обмена, поддержание активности иммунной и гормональной систем.

Области лечебного применения супероксида и перекиси водорода объединяют заболевания, непосредственно связанные с патологией ЦНС, и болезни, в лечении которых сочетаются центральное и местное воздействия.

К первым относятся, например, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, нарушения мозгового кровообращения, последствия черепно-мозговой травмы и инсульта мозга, гипертоническая болезнь, энцефалопатии, депрессии, боль, детский церебральный паралич, а также некоторые психические заболевания и абстинентный синдром. Другая группа болезней представлена бронхо-лёгочной патологией. Примером может служить бронхиальная астма и, возможно, лёгочный туберкулёз.

Предусмотрительная природа нашла способ защитить мозг от неконтролируемого проникновения различных веществ. Эту функцию выполняет гематоэнцефалический барьер – особый клеточный заслон, оберегающий клетки мозга от проникновения из крови и спинномозговой жидкости чужеродных или вредных соединений. Только в области гипоталамуса природа предусмотрела менее жёсткий контроль проницаемости. На практике это означает, что умение использовать такое свойство может открыть уникальную возможность регулируемого приоткрывания «дверцы» в мозг. Понятно, что обнаруженные гипоталамические эффекты супероксида и H_2O_2 открыли удивительные возможности их лечебного применения.

В ряде случаев действительно удалось с помощью супероксида и H_2O_2 кратковременно ослабить «цензуру» гематоэнцефалического барьера и обеспечить проникновение в мозг лекарственных веществ. Этот принцип и был положен в основу при создании лекарств нового поколения. Главная их особенность состоит именно в том, что вводимые совместно с H_2O_2 в полость носа лечебные субстанции поступают непосредственно в мозг, легко преодолевая гематоэнцефалический барьер. Используя этот принцип, удалось доставить в мозг даже те лекарственные вещества, которые обычно сквозь барьер не проникают.

Исходя из выше изложенного, применение перекиси водорода в медицине весьма перспективное направление, способствующее развитию нанотехнологий в медицине.

Благородные газы.

Давно известен хороший терапевтический эффект при дыхании гелий кислородными смесями при бронхиальной астме, различных обструктивных заболеваниях легких, крупозной пневмонии, снятии хронического стресса.

При использовании смесей аргона с кислородом отмечено повышение либидо у мужчин, репродуктивной функции, улучшение вынашиваемости беременности, значительное замедление и сдвигание в более поздние сроки возрастных перерождений предстательной железы.

Терапия ксенон-кислородными смесями применяется в медицине в профилактических, лечебных и реабилитационных целях. Особенно высокая эффективность этих смесей была получена при лечении больных с нарушениями ЦНС (возрастная атрофия коры головного мозга, энцефалопатии постгипоксического генеза, острое нарушение мозгового кровообращения). Ксенон-кислородные смеси улучшают капиллярное кровоснабжение пораженных участков мозга, резко уменьшают пограничную зону отека, обладают стабилизирующим воздействием на клеточные мембраны и улучшают обмен веществ на клеточном уровне, снимают постоперационную боль, обладают антистрессовым действием, улучшением и ускорением регенерации, иммуномодулирующим действием на иммунитет. Известно их благотворное действие на лиц, у которых наблюдается снижение или недостаточность дофамина (паркинсонизм, острый абстинентный синдром). Известно также, что ксенон способствует повышению работоспособности, концентрации внимания, либидо у мужчин и замедлению процессов старения, улучшает кишечную микрофлору, способствует росту бифидум флоры кишечника. Известно его адаптогенное свойство, позволяющее уменьшать воздействие проникающей радиации на организм.

В наших работах показано, что использование донорских смесей также обеспечивают весьма хорошую эффективность при самых различных патологических процессах (Перов А.Ю., Овчинников Б.М., «Методика ксеноновой терапии», Препринт ИЯИ РАН №1210,2008).

Учитывая схожесть физико-химических свойств ксенона и криптона, а также хорошее совпадение наших клинических результатов по лечению больных с поражением ЦНС кислородно-ксеноновыми смесями в донорских концентрациях с данными по биологическому воздействию кислородно-криптоновыми смесями, полученными в ИМБП РАН под руководством профессора Павлова Б.Н. (Куссмауль А.Р., Автореферат на соискание ученой степени к.б.н. «Биологическое действие криптона на животных и человека в условиях повышенного давления», Москва, 2008), мы предположили и клинически доказали, что и криптон в донорских концентрациях с кислородом (при давлении менее 3 кгс/см^2) так же эффективен при лечении больных этой группы (А.Ю.Перов, Б.Н.Павлов, Б.М.Овчинников, Е.А.Сазанова «Методика криптоновой терапии при различных нарушениях мозгового кровообращения», Препринт ИЯИ РАН № 1232,2009).

Таким образом, испытания, проведенные ГНЦ РФ ИМБП РАН и нами, показали, что кислородно-криптоновые смеси обеспечивают лечебный эффект, подобный кислородно-ксеноновым смесям.

Основываясь на положительном опыте использования супероксида и перекиси водорода, авторами настоящего проекта был предложен и предварительно опробован метод лечения больных малыми дозами газа криптона в сочетании с перекисью водорода.

Авторами настоящего проекта была опробована методика криптоновой терапии в сочетании с микродобавками перекиси водорода. Для проведения одной процедуры использовалась доза криптона около 1 см^3 . Перекись водорода была введена заранее в баллон с криптоном и её пары подавались с дозой криптона в носовую полость пациента. В процессе испытаний было обнаружено антистрессовое, противопохмельное, обезболивающее действие процедуры, улучшалось настроение, устранялась головная боль, улучшалась работоспособность.

Лактоферрин.

За последние шесть лет интерес к лактоферрину значительно вырос, что определяется, прежде всего, его полифункциональными активностями и поиском новых природных агентов с широким спектром защитных свойств. Простейший анализ научной литературы показывает, что в последнее время публикуется до 1000 и более научно-медицинских статей в год по изучению и применению лактоферрина. Ряд биотехнологических компаний начал выпуск лактоферрина, получаемого из сыворотки молока, или выделяемого с помощью генно-инженерных технологий. Наиболее чистый ЛФ производится в России (до 10^{-4}).

Лактоферрин обладает **бактериостатической и бактериолитической** активностями..

Действие лактоферрина на вирусы возможно по двум механизмам: **прямое ингибирование** внедрения вируса путем его связывания с лактоферрином и **блокирование рецепторных участков мембран клеток-мишеней, не позволяющее вирусу сорбироваться на субстрате.** Помимо этого, установлено, что лактоферрин проявляет ингибиторную активность к ключевому ферменту ретровирусов - обратной транскриптазе. В Японии в настоящее время лактоферрин успешно используют в терапии хронических больных с вирусом гепатита С. Есть данные о применении и в нашей стране препарата с положительными результатами.

Клинические испытания показывают, что лактоферрин **редуцирует воспалительный процесс, вызываемый энтеротоксином,** что позволяет успешно использовать его как **мощный антиастматический агент при лечении пациентов с аллергией.** В этом случае лактоферрин применяется в виде обычного ингалятора.

Антиканцерная и антипатогенная активность лактоферрина.

Показано, что ЛФ:

- **Стимулирует *CD4+/CD8+* клетки и иммунные клетки НК,**
- **Редуцирует рост и развитие капиллярной системы вокруг опухоли,**
- **Активирует синтез цитокина *GM-CSF*, который, в свою очередь, стимулирует замену белых кровяных клеток,**
- **Смещает иммунный ответ с *Th2* в *Th1* фазу, что приводит к снятию аллергических реакций.**

На моделях с животными показано, что лактоферрин редуцирует метастазы аденомы и карциномы легких, мочевого пузыря, пищевода, прямой кишки. Помимо этого, ЛФ ускоряет созревание Т-клеток и активирует полиядерные лимфоциты, что приводит к усилению клеточной иммунной защиты против вирусов и токсинов. Эти данные мы подтвердили клинически на пациентах почти 5 лет назад.

Регенерация— одно из интересных свойств лактоферрина. Как было показано выше, лактоферрин **активирует синтез интерлейкина -18,** который является ключевым цитокином на ранних этапах процессов заживления ран. Более того, лактоферрин **напрямую действует на клетки фибробластов, а также активирует синтез коллагена клетками кератиноцитов.** Экспериментально было установлено, что присутствие лактоферрина редуцировало поверхность поврежденной ткани на 50% уже через 6 часов. Отмечается, что бактериальные инфекции, которые ингибируют регенеративные процессы, полностью подавляются ЛФ. Клинические испытания лактоферрина и его производных, проведенные нами 5 лет назад на пациентах с открытыми язвами желудка, привели к 82% излечению больных после трехнедельного приема лактоферрина орально.

Кроме того, ЛФ является **наиболее эффективным средством при лечении ожоговых, а также радиационных (гамма, нейтронных, бета, альфа) поражений.**

Необходимо отметить применение лактоферрина, основанное на его антиоксидантных свойствах. Помимо активации защитных механизмов организма против воспалительных процессов, лактоферрин сам является мощным

инактиватором токсинов различной природы, включая химические радикалы. Известно, что применение химио- и радиотерапии при лечении злокачественных опухолей приводит к вторичной интоксикации организма, что не позволяет в полной мере провести лечение больного. Экспериментально установлено, что применение подобной терапии на фоне инъекций ЛФ позволяет полностью устранить интоксикацию организма и провести эффективную терапию без снижения лекарственных и/или радиоактивных доз.

Это свойство ЛФ открывает возможность наиболее эффективного лечения онкологических больных, в том числе на 4 стадии развития болезни.

При терапевтическом применении ЛФ отмечается, что при использовании экстремальных доз этого белка не наблюдаются какие – либо побочные эффекты.

Препарат Лактоферрин создан Московским научно-исследовательским онкологическим институтом им. П.А.Герцена, где были проведены 1 и 2 фазы клинических испытаний и препарат был зарегистрирован в Фармакопейном и Фармакологическом комитетах МЗ РФ под названием «лапрот» и номером 42-0618-6810-05.

Выводы по литературному обзору:

В полости носа находится вомероназальная зона—приёмник супероксида, который влияет на функции мозговых структур.

Ингаляция супероксида усиливает болеутоляющее действие анальгетиков.

Ингаляция супероксида усиливает и способствует проникновению через гемэнцефалический барьер лекарств, в частности, дофамина, что способствует улучшению нарушенного баланса дофаминергической и холинергической систем при болезни Паркинсона.

Инертные газы, находящиеся в воздухе, воздействуют на организм и принимают активное участие в гомеостазе.

Применение в комплексном лечении кислородно-криптоновыми смесями – перспективное направление в терапии больных с ОНМК и сопоставимо с полученным эффектом от терапии кислородно-ксеноновыми смесями. Кислородно-криптоновые смеси позволяют сократить время пребывания пациента в стационаре за счет улучшения микроциркуляции, значительного ускорения регенерации, выраженного противоотечного, протекторного и антигипоксантажного действия криптона. Применение кислородно-криптоновых смесей в лечении больных при различных нарушениях мозгового кровообращения увеличивает потребление кислорода организмом почти в 1,5 раза, увеличивает мышечную силу, выносливость, улучшает адаптационные свойства, улучшает сон, улучшает работу желудочно-кишечного тракта, вестибулярного аппарата, обладают противорвотным и антистрессовым действием.

Природный гликопротеин лактоферрин обладает иммуностимулирующим и иммуномодулирующим действием, обладает антибактериальной (бактериостатической и бактерицидной) активностью, противовирусным, антифигидным, регенеративным, антиоксидантным действием, противоопухолевой активностью, противовоспалительным действием.

Авторами проекта была опробована методика криптоновой терапии в сочетании с микродобавками перекиси водорода. Для проведения одной процедуры использовалась доза криптона около 1 см³. Перекись водорода была введена заранее в баллон с криптоном и её пары подавались с дозой криптона в носовую полость пациента. В процессе испытаний было обнаружено антистрессовое,

противопохмельное, обезболивающее действие процедуры, улучшалось настроение, устранялась головная боль, улучшалась работоспособность.

Резюме.

Учитывая полученные нами и рядом исследователей данные по ксенонному наркозу и терапии ксеноном, а также по терапевтическому действию на организм других инертных газов – криптона, гелия, аргона, Применение кислородно-ксенонных смесей в чередовании с кислородно-криптоновыми смесями приводит к ослаблению их терапевтического воздействия усиление их благотворного воздействия при ряде патологий, в том числе их синергизм при применении лактоферрина и его производных, а также усиление действия криптона, ксенона на организм при интраназальной ингаляции с перекисью 1-2 мл газа (выборочные испытания на группе добровольцев в количестве 20 человек), сопоставимое с проведенной лечебной ингаляцией, возникло предложение о создании научного медицинского центра нанотехнологий, терапии благородными газами и лечения онкологических больных при Троицком центре нанотехнологий.

Задачи центра:

- 1. Широкое использование терапевтических методов лечения благородными газами: ксеноном, криптоном, гелием и аргоном.**
- 2. Широкое внедрение в медицинскую практику интраназальной ингаляции микроколичествами инертных газов с целью:**
 - лечения хронического алкоголизма и наркомании,**
 - повышения качества лечения больных с ОНМК, с возрастными дегенеративными и постгипоксическими поражениями ЦНС,**
 - улучшения состояния больных с болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом,**
 - профилактики и лечения хронического стресса,**
 - повышения работоспособности населения РФ,**
 - снижения заболеваемости,**
 - повышения рождаемости,**
 - улучшения адаптогенности в зонах профессиональной вредности, в том числе борьба с депрессией при сниженной инсоляции (полярная ночь),**
- 3. Организация службы экстренного лечения больных с инсультами с выездом на дом с использованием портативного аппарата для терапии благородными газами. Оказание этой помощи в первые часы позволяет избежать повреждения клеток мозга пациента.**
- 4. Проведение лечения онкологических больных,**
- 5. Лечение больных с ожоговыми поражениями,**
- 6. Лечение больных с радиационными поражениями.**

Необходимое субсидирование проекта 20 миллионов рублей.

В Больнице РАН г. Троицка имеется необходимое для центра помещение, что позволит осуществлять необходимое тесное сотрудничество Центра с высококвалифицированным коллективом Больницы РАН.

Литература:

- 1. Доктор биологических наук Наум ГОЛЬДШТЕЙН, Роман ГОЛЬДШТЕЙН, «Свежий воздух, супероксид и здоровье», «Наука и жизнь» №1, 2009.**
- 2. Перов А.Ю., Овчинников Б.М., «Методика ксеноновой терапии», Препринт ИЯИ РАН №1210, 2008.**
- 3. Перов А.Ю., Овчинников Б.М., Сазанова Е.А., «Методика криптоновой терапии при различных нарушениях мозгового кровообращения». Препринт ИЯИ РАН №1210, 2008.**
- 4. Куссмауль А.Р., Автореферат на соискание учёной степени к.б.н. «Биологическое действие криптона на животных и человека в условиях повышенного давления», Москва, 2008.**

Авторы проекта

**Перов А.Ю.— врач высшей категории реаниматолог—анестезиолог
Больницы РАН в г. Троицке, к.м.н.**

**Овчинников Б.М.— вед. науч. сотр. Института ядерных исследований РАН,
д.ф.м.н.**