

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ КОНКУРЕНТОСПОСОБНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

УДК 65.011+615. 8-7

<sup>1</sup>Герцик Ю.Г.: заведующий кафедрой фундаментальных основ медико-технических технологий ИСОТ, докторант, к.б.н., доцент;

<sup>2-1</sup>Федущак Т.А.: научный сотрудник, к.х.н.;

<sup>3-1</sup>Федущак В.Ф.: старший научный сотрудник;

<sup>1-2</sup>Герцик Г.Я.: руководитель направления «Биомедицинская техника и здоровьесберегающие технологии» ИСОТ, к.т.н, доцент.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана», г. Москва, Россия

<sup>2</sup>Учреждение РАН «Институт химии нефти Сибирского отделения РАН», г. Томск, Россия

<sup>3</sup>ФГБУН «Объединенный институт высоких температур РАН», г. Москва, Россия

#### Введение

Значимость и пути возможного решения вопросов обеспечения качества разработок, производства, учета рисков предприятий и учреждений для увеличения конкурентоспособности продукции любого предприятия частично отражены в [1–4]. Необходимость международного торгово-промышленного сотрудничества, вступление России во Всемирную Торговую Организацию (ВТО) уже определяют и будут определять в дальнейшем значительное увеличение конкуренции и борьбы за рынки сбыта между отечественными и между отечественными и зарубежными компаниями, в том числе, в сфере медицины и медицинской промышленности. В настоящее время используются различные способы обеспечения преимуществ своей продукции по сравнению с продукцией, выпускаемой или применяемой компаниями – конкурентами за рынки сбыта своих товаров и услуг. В частности, широко применяются инновации, направленные на улучшение качества продукции и услуг для реализации и внедрения в клиническую практику социально значимых и, соответственно, востребованных на рынке производства и услуг, медико-технических проектов [5].

Одним из инструментов повышения качества, соответственно, конкурентоспособности продукции и услуг в сфере медицины и медицинской техники является внедрение систем маркетинга и различных видов менеджмента качества (СМК) [6,7]. Современные стандарты менеджмента качества ИСО 9000 (ISO серии 9000) – это первые и, на сегодня, практически, единственные, признанные мировым сообществом стандарты качества продукции и общего управления производством и организацией. Международные стандарты ИСО в настоящее время активно внедряются и в России: на основе их перевода создаются российские стандарты (ГОСТы Р ИСО) [2,3], представляющие собой либо полностью аутентичные тексты, либо аутентичные тексты с поясняющими и конкретизирующими дополнениями: введением, дополнительными справочными разделами и примечаниями.

Для обеспечения контроля качества в сфере медицинской техники руководствуются международными стандартами семейства ИСО 13485, последние изменения в них были внесены в январе 2010 года. Стандарт получил название ИСО 13485:2010-01. Отметим, что Приказом Федерального Агентства по техническому регулированию и метрологии № 471-ст от 18 декабря 2008 года утверждены следующие национальные стандарты: ГОСТ Р ИСО 9000-2008 «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь» с датой введения 9 октября 2009 года и правом досрочного применения; ГОСТ Р ИСО 9001-2008 «Системы менеджмента качества. Требования» с датой введения 13 ноября 2009 года и правом досрочного применения. Для создания, внедрения, повышения эффективности работы, мониторинга, анализа, поддержания в рабочем состоянии и улучшения системы менеджмента информационной безопасности разработан стандарт ISO/IEC 27001 (ИСО/МЭК 27001), а обеспечения жестких стандартов электробезопасности медицинского оборудования в Европе – новейший стандарт DIN EN 60601-1 (3-я редакция). Без соответствия указанным стандартам разработчикам физиотерапевтической аппаратуры будет сложно рассчитывать на сертификацию последнего не только на международном, но и на внутреннем рынке в силу упомянутых ранее причин.

Другим фактором, влияющим на конкурентоспособность предприятия и разрабатываемой им продукции для физиотерапии, является охрана интеллектуальной собственности [8]. В полной мере эти положения, как и положение о необходимости проведения углубленных маркетинговых исследований, относится и к физиотерапевтическим аппаратам, и к методикам физиотерапии [6].

По мнению авторов данной статьи, помимо требований международных стандартов к документированию воздействующих факторов, знание и обоснование этих параметров во многом определяет конкурентоспособность медицинских изделий, и особенно физиотерапевтических аппаратов. Понимание физических процессов,

возникающих при использовании в лечебной процедуре того или иного физиотерапевтического фактора, наличие гипотезы воздействия, ее экспериментальная проверка и выбор параметров воздействия, исходя из принятой гипотезы, определяет эффективность применения как терапевтических методик, так и используемых медицинских изделий. В этой связи, по мнению авторов данной статьи, маркетинговые исследования, рекламные и, особенно, эксплуатационная документация, должны содержать аннотацию этой информации, или ссылки на нее, предоставляя таким образом клиническому врачу – физиотерапевту возможность выбора и оценки как параметров воздействия, так и сферы применения аппарата, врачу – физиотерапевту - исследователю – возможность разработки дополнительных или уточняющих медико-технических требований к физиотерапевтическому аппарату с учетом возможности расширения области его применения.

В качестве примера рассмотрим наиболее известные авторам, и, по их мнению, наиболее малоизученные до настоящего времени (с точки зрения понимания физики механизмов воздействия) аппараты физиотерапии, предназначенные для воздействия магнитными полями различной интенсивности и различного частотного диапазона с лечебной и диагностической целями. Для более объективного анализа этой аппаратуры и, главное, – оценки ее конкурентоспособности на рынке, кратко остановимся на, доступной авторам, истории применения магнитных полей в медицине и биологии, влияющей на дальнейшее развитие как самого метода, так и аппаратуры для магнитотерапии.

#### **История применения магнитных полей в биологии и медицине**

Вопросы клинического использования магнитных полей для лечения многих заболеваний был поднят достаточно давно, и проблемы магнитотерапии и магнитобиологии освещены в многочисленных публикациях. Вместе с тем, в ряде работ (Волькенштейн М.В. и др.) ставится вопрос о невозможности физической интерпретации описываемых клинических эффектов низкоинтенсивной (до 10 мТл) магнитотерапии из-за значительного превышения энергии теплового движения внутренних сред организма над энергией воздействующего магнитного поля.

Одно из первых упоминаний о применении магнитных полей для лечебных целей содержится в описаниях врачебных методик Франца Антона Месмера (1734–1815), придворного врача при французском королевском дворе. Лечение проводилось постоянными магнитами при передвижении их вдоль тела пациента. Успехи применения такой технологии Месмер объяснял наличием у планет магнитного поля, которое не может не оказывать влияния на объекты, находящиеся в этом поле. Сочетанное воздействие искусственных магнитных полей и магнитных полей планет, по мнению Месмера, должно оказывать лечебное воздействие на пациента. Однако, после того, как Месмер ввел технологию магнитотерапии, полностью использовавшую только магнитное поле планет и появления многочисленных негативных отзывов о результатах такого лечения, Месмер был отстранен от клинической практики применения магнитных полей, а магнитотерапия, как метод лечения, была признана шарлатанством и на многие годы исключена из лечебной практики.

В СССР наиболее признанными работами в этой области считались работы доцента МГУ Прессмана А.С. Клиническое же применение метода во многом обязано профессору МГУ, доктору биологических наук Холодову Ю.А., по инициативе которого вначале был реализован цикл магнитобиологических исследований, выпускался библиографический указатель по издаваемым в стране и за рубежом работам, посвященным физико-математическим и биологическим проблемам действия электромагнитных полей. В том числе. Ю.А. Холодов организовал Всесоюзный семинар, который посещали биологи, медики, специалисты естественных наук и технического профиля. Однако полноценное применение магнитотерапии как лечебного фактора стало возможным после освоения серийного выпуска аппарата для магнитотерапии «Полюс-1», прошедшего технические и клинические испытания, метрологически обеспеченного, разработанного во ВНИИ медицинского приборостроения (Соловьева Г.Р.). Аппарат «Полюс-1» обеспечивал создание индукторами различного типа магнитных полей с индукцией до 30 мТл частотой 50 Гц и 100 Гц. Впоследствии были разработаны, выпускались и выпускаются различные модификации этих аппаратов, отличающиеся схемно-конструкторскими решениями, расширением частотного диапазона до 1000 Гц.

Одновременно шло создание аппаратов со специализированными режимами воздействия, например, «бегущее магнитное поле» – АЛМАГ» и др. (Берлин Ю.В.).

В МВТУ им. Н.Э. Баумана было сконструировано (на основе анализа режимов работы аппарата «Полюс») малогабаритное устройство для магнитотерапии «Магнитер-АМ-01» (Лощилов В.И., Мироненко Ю.П., Герцик Г.Я.), серийный выпуск которого, при участии сотрудников МВТУ им. Н. Э. Баумана, был освоен на Горьковском предприятии НПО «Полет» (Белоусов Е.Л., Долотов Б.К., Суханинский Ю.Н.). Увеличилось количество публикаций по клиническому применению магнитных полей (Улащик В.С., Демецкий А.М., Деген И.Л., Ромашов Ф.Н., Баранович В.Ю. и др.). Позднее, также в МВТУ им. Н.Э. Баумана (Щукин С.И.) была разработана и изготовлена серия аппаратов для низкочастотной магнитотерапии «Каскад» [9].

Другим, не менее важным направлением магнитотерапии, явились работы, начатые в НИИ физики твердого тела и полупроводников Белорусской академии наук (Говор Г.А.). Первые результаты работ также были доложены на семинаре у профессора Холодова Ю.А. В дальнейшем устройство было защищено авторскими свидетельствами на изобретения. Проводилась работа по внедрению устройства в клиническую практику. Работы продолжаются в лаборатории физики магнитных материалов ГНТО «Научно-практический центр НАН Беларуси по материаловедению». Выпускается в современном исполнении аппарат для импульсной высокоинтенсивной магнитной (до 4,0 Тл) индукционной терапии – «СЕТА».

Проведенные исследования перспектив применения в клинике импульсных магнитных полей с магнитной индукцией до 1 Тл были проведены (на основании договоров о совместном работе Института физики твердого тела АН Белоруссии (Говор Г.А.) и МВТУ им. Н.Э. Баумана (Герцик Г.Я., Невский Д.И., Елин В.А.) под непосредственным руководством профессора Лощилова В.И. на базе Института физиологии

в Каунасе при участии профессора Бредикиса Ю.И. Целью исследований являлось изучение возможности влияния магнитных полей на биоэлектрическую активность сердца. В ходе экспериментальных исследований регистрируемого ответа на воздействие импульсного магнитного поля на биоэлектрическую активность сердца отмечено не было (в эксперименте проводилось изучение влияния МП на сердце собаки). Дальнейшие экспериментальные исследования (проводились на различных животных на кафедре физиологии РГМУ, Москва, в Институте курортологии и физиотерапии Министерства здравоохранения (Калиновский Е.М.)) показали, что воздействие магнитного поля наблюдалось только при наличии связей ЦНС и периферической нервной системы). Обоснование эффективности проведенных экспериментальных исследований магнитных полей различной, в том числе, высокой интенсивности и различного частотного диапазона представлена в работе [10].

В настоящее время аппараты с высокой индукцией (до 3,9 Тл) магнитного поля выпускаются и в РФ, в частности, предприятием «Нейрософт» выпускаются аппараты серии «Нейро-МС». «Нейрософт» в линейке магнитотерапевтических аппаратов выпускает также аппарат «Магнитер – АМТ-02», аппарат «Полюс -4».

Применение более сильных (до 20Тл и более) полей в исследованиях и медицинской практике ранее было практически исключено из-за невозможности реализации в разумных массогабаритных пределах источников таких полей (до недавнего времени расчетная масса таких устройств исчислялась в тоннах). В последние годы появились возможности реализации таких полей с индукцией достигающей 100Тл, при габаритах источников порядка 0,006 м<sup>3</sup>, массой – порядка 10 кг [11, 12].

На первый взгляд применение таких полей в медицинской практике практически исключается, во-первых, из-за и отсутствия в физиотерапевтической практике аналогичных исследований, во вторых из-за опасений негативного влияния на организм такого воздействия. Вместе с тем, переменные магнитные поля с градиентом индукции до 20 Тл/с широко применяются в МРТ (магниторезонансной томографии) и ЯМР спектроскопии, побочных явлений не выявлено (или эти эффекты не могут быть сравнимы с положительным эффектом диагностики и выявления нарушений в деятельности организма посредством применения МРТ и ЯМР, который не достигается при применении других методов). В частности, проведенные экспериментальные исследования показали возможность применения сильных магнитных полей при терапии рака и его метастазов [13–15].

#### **Возможные механизмы воздействия магнитных полей на живые системы.**

Существует достаточно большое количество гипотез с различных сторон подходящих к эффекту воздействия магнитного поля на биологические структуры живых организмов. Перечислим некоторые из них:

- магнитное поле влияет на физико – химические процессы в организме, на молекулярном уровне (Аристархов В.М., Семенов Г.А. и др.);

- магнитное поле воздействует на воду, изменяя ее структуру таким образом, что омагниченная вода, попадая в организм, становится способной, проявляя новые свойства, влиять на процессы, протекающие в организме (Загурская Г.В., Лисин В.В. и др.);

Существуют и другие гипотезы о механизмах биологического действия магнитных полей. Рассмотрим одну из них, которая, по нашему мнению, также должна учитываться при рассмотрении данного вопроса (основным автором гипотезы являлся профессор, д.х.н. Гладышев Г.П., соавторы – д.т.н., профессор Лоцилов В.И., к.т.н., с.н.с. Герцик Г.Я., аспирант Хасанов М.Н.). Данная гипотеза исходит из того, что объяснение эффектов слабых магнитных полей следует, прежде всего, искать на макроскопическом (надмолекулярном) уровне. При этом, сложность биологических систем последовательно учитывается и используется в термодинамическом подходе, применяемом при рассмотрении эволюции и поведения этих систем. В соответствии с таким подходом существующей иерархии биологических структур сопоставляется иерархия частных процессов (эволюций), рассматриваемых как процессы достижения частных равновесий. Воздействие внешних возмущений на биологическую систему проявляется в смещении некоторых квазиравновесий под действием внешних сил. Частным процессам (эволюциям), компонентами которых являются и биологические структуры различной степени сложности, соответствуют различные категории существенных сил, от которых в заметной степени зависит установление квазиравновесий. Таким образом, иерархии биологических структур и процессов может быть поставлена в соответствие иерархия существенных сил. Построение последней должно проводиться по принципу влияния соответствующих энергетических вкладов на изменение свободной энергии процессов.

Авторы данной гипотезы считают, что воду, которая является одним из основных компонентов биосистем, можно рассматривать как совокупность «высокомолекулярных» конгломератов (фрагментов кристаллической решетки льда) и считать ее квазикристаллической фазой. Исходя из этого, можно говорить о существовании в водных системах, соответственно, и в живых системах, доменов, которые, в связи с кооперативным характером образования, являются достаточно устойчивыми, несмотря на то, что образуются за счет водородных связей с энергией (2–5) ккал/моль. Опираясь на экспериментальные факты можно оценить средний размер таких доменов. Таким образом, средний размер домена имеет величину порядка 10<sup>3</sup> А0. Авторы полагают, что водные системы, также как и жидкие кристаллы органической природы, обладают сегнетоэлектрическими свойствами, поэтому и целесообразно говорить о водных системах, присущих, в том числе, живым системам, как о жидкокристаллическом состоянии вещества.

Предлагаемая гипотеза может служить основой для разработки полуколичественной модели процессов воздействия слабых магнитных полей различной интенсивности и частоты на атеросклеротические отложения (в начальной стадии их возникновения), последующего выбора и обоснования параметров воздействия используемого аппарата магнитотерапии для профилактики и терапии заболеваний нижних конечностей (Баранович В.Ю.), во многом приводящих к нарушениям двигательной активности, требующих проведения мероприятий восстановительной медицины.

Рассмотрим возможности применения сильных (до 4-х Тл) магнитных полей в клинической практике.

В частности, в работах профессора Улащика В.С., содержащих современный анализ возможных механизмов воздействия высокоинтенсивного (до 4-х Тл) магнитного поля и перспектив его применения, также содержится предположение о воздействии магнитного на водные структуры, с которыми надмолекулярные структуры организма образуют комплексы, по нашему мнению, имеющие жидкокристаллическое строение, свойственное, в том числе, липидным образованиям. В этой же работе отмечено, что «по степени выраженности обезболивающего и противовоспалительного действия импульсная магнитотерапия многократно превосходит все известные виды магнитотерапии». В данном случае индукция магнитного поля значительно больше величины индукции магнитных полей, создаваемых ранее рассмотренными в статье аппаратами. Можно предположить, что частично механизм воздействия и такого сильного поля может включать и воздействие на жидкокристаллические структуры. Вместе с тем, проведенные исследования, показывают, что в этом случае возможно воздействие и на передачу нервных импульсов, имеющих биоэлектрическую природу.

В настоящее время проводится исследование возможности применения в медицинской практике импульсных магнитных полей с индукцией поля до 20 Тл. Как указывалось выше, магнитные поля с индукцией до 20 Тл применяются при МРТ (магниторезонансной томографии) и ЯМР-спектроскопии.

Как указывалось выше, исследования, частично отраженные в [13–15], показали результативность применения магнитных полей при экспериментальной терапии рака. Была разработана методика, заключающаяся в использовании липосом для транспорта и целенаправленной доставки противоопухолевых препаратов (цитостатиков). Методика позволяет решить проблему побочных действий химиотерапевтических препаратов, проявляющихся в виде аллергических реакций, токсических явлений, дисбактериоза, суперинфекции. Структура кровеносных сосудов в опухоли и небольшой размер липосом способствует устойчивому накоплению липосомального лекарственного вещества в опухоли, обеспечивая этим пассивную направленную доставку и повышение терапевтической активности препаратов. В ряде лабораторий начались работы по синтезу нетоксичных магниточувствительных инкапсулированных цитостатиком липосомальных систем для адресного их удержания под действием стационарного магнитного поля. Предложенный биотехнический подход, использующий низкие дозы цитостатика и наноферромагнетика в сочетании с липидными компонентами, что согласуется с гипотезой (Гладышев Г.П.), и показывает хорошие результаты для региональной иммуно(био)терапии рака и его метастазов. Полученные экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о высокой противоопухолевой активности синтезированного липидного композита. Причем, в качестве носителя магнитных свойств в такого рода композитах был использован нанопорошок железа в пироуглеродной оболочке, на поверхности частиц которого углерод имеет графеновую структуру. Согласно данным дифференциального термического анализа, сплошность углеродной оболочки нарушается на воздухе лишь при температуре 100°C, так что химически активное металлическое ядро надежно экранировано от контакта с компонентами биологических жидкостей.

При этом эффективность терапевтического патоморфоза опухоли для собственно цисплатина отличалась от его содержащего липидного композита. В серии экспериментов *in vitro* было показано, что добавление в состав липидного композита наноразмерных частиц Fe(C) в значительной степени увеличивает эффективность терапевтического патоморфоза, о чем свидетельствует появление в большом объеме грануляционной и фиброзной ткани, и опухолевый узел более, чем на 60 % замещается соединительной тканью. Указанный механизм воздействия на опухолевую ткань прежде описан не был. Наложение внешнего магнитного поля усиливает описанные выше эффекты.

Перспективы клинического использования разработанной методики в рамках комбинированного лечения больных со злокачественной опухолью желудочно-кишечного тракта достаточно высоки. Представляется, что магнитоуправляемый липидный композит можно будет применять как транспортное средство для адресной доставки и удержания цисплатина в ложе удаленной опухоли, либо в местах, наиболее часто регионарно-метастазирования при местно-распространенной форме рака желудка.

Были проведены предварительные клинические исследования по использованию магнитных липосом для целенаправленной доставки противоопухолевых препаратов, что позволило снизить побочное действие химиотерапевтических средств и управлять их подвижностью посредством внешнего магнитного поля. При этом в качестве наноферромагнетиков чаще всего использовались наноразмерные порошки железа, его гидроксиды или оксиды (FeO, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>), а в качестве фосфолипидных компонентов – высокоочищенный фосфатидилхолин из яичного желтка (или растительного сырья) в сочетании с холестерином и стерическими стабилизаторами. Недостатками методики являются низкая стабильность липосомальных систем, токсичность ферромагнитной компоненты относительно тканей и компонентов биологических жидкостей, а также проявление блокирующего действия наноферромагнетика при передаче электрических импульсов по нейронной сети. Известно, что нанопорошки металлов, синтезированные физическими методами (например, методом электрического взрыва проводника или газофазного синтеза), характеризуются высокой метастабильностью и энергонасыщенностью, что, в свою очередь, обуславливает их высокую реакционную способность и каталитическую активность. Представляется целесообразным для медицинских целей использовать наноферромагнетики с химически неактивной поверхностью. С этой точки зрения идеальными носителями магнитных свойств могут оказаться нанопорошки металлов, покрытые защитной пироуглеродной оболочкой, которая отделяет металлическое ядро от внешних реагентов.

Известно, что существенную роль при доставке инкапсулированной формы лекарственного препарата в клетку играет химическое средство биологических мембран двух субстратов. В последние годы появились работы, касающиеся использования при изготовлении инкапсулированных лекарственных форм, липидов животного происхождения (подкожный жир морских тюленей, якутских лошадей и т.д.), которые, в свою очередь, характеризуются высокой органотропностью, что способствует повышению иммунного статуса.

Целью предварительных клинических исследований (Т.А. Федущак, А.Е. Ермаков, М.А. Уймин, С.А. Антипов) являлось получение малотоксичных магниточувствительных инкапсулированных композитов на основе липидных концентратов растительного и животного происхождения, цитостатика и наноферромагнетиков в защитной углеродной оболочке, исследование их биологической и фармакологической активности *in vivo* и *in vitro*, а также патморфоза. В качестве цитостатика использовали цисплатин (0.05%-ный раствор в физрастворе), липидные концентраты из животного сырья (фракции барсучьего и медвежьего жира), фосфатидилхолин растительного происхождения, выделенный из аптечного препарата Фосфоглив, нанопорошки Fe, Ni, Co в углеродной оболочке, наноразмерный магниевый феррит  $MgFe_2O_4$ , оксид железа  $Fe_3O_4$ , полученные методом газофазного синтеза. Устойчивость нанопорошков на воздухе определяли на дериватографе Q-1500 D; форма и размер частиц – на электронном микроскопе Jeol-840; ИК и КР-спектры записаны на ИК-Фурье спектрометре Nexus Nicolet N5700, электронные спектры поглощения – на спектрофотометре UVIKON-943. Химическую активность нанопорошков в реакциях, протекающих по свободно радикальному механизму, оценивали на микрокалориметре ДАК-1 в модельной реакции окисления изопропилбензола. Наличие поверхностных кислотных центров в наноферромагнетиках определяли методом термодесорбции газообразного аммиака. Магнитные свойства нанопорошков и чувствительность липосомальных систем к воздействию внешнего магнитного поля, наблюдали в присутствии магнита рамочной конструкции из пластин сплава Nd-Fe-B с напряженностью создаваемого вокруг них магнитного поля 0,3 Тл на приборе СКВИД-3. Фосфолипидные композиты синтезировали методом обращения фаз. Степень включения цисплатина определяли в соответствии с калибровкой. Экспериментальные исследования *in vivo* проведены на 60 половозрелых мышах обоего пола линии С57BL/6, массой тела 18–22 г. В работе использованы штаммы асцитной карциномы Эрлиха (H-2d). Разовая доза перевивки в солидную форму составляла  $5 \times 10^6$  клеток в 0,2 мл физиологического раствора. Окраску препаратов при изучении морфологии осуществляли гематоксилином-эозином.

Как следует из рис. 1, где представлены типичная микрофотография, нанопорошок железа в углеродной оболочке Fe(C) представляет собой агломераты из высокодисперсных частиц, размер которых не превышает 10 нм с толщиной покрывающей оболочки 1–2 нм. В ряду исследованных нанопорошков наименьшей способностью к намагничиванию обладает Ni(C) (рис.2).

Присутствие двух пиков в Рамановском спектре нанопорошка Ni(C) (рис.3) (как и в спектрах других нанопорошков) позволяет предполагать присутствие двух типов состояний углерода вокруг металлического ядра, предположительно:  $sp^3$  и  $sp^2$ . В соответствии со спектрами дифференциального термического

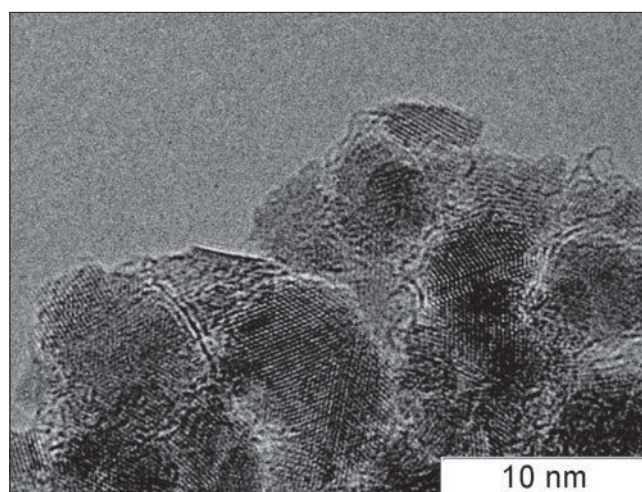


Рис. 1. Микрофотографии нанопорошка Fe (C)

анализа, углеродная оболочка для нанопорошков в углероде «вскрывается» на воздухе при температуре свыше 180 градусов (рис.4). В ИК-спектрах исследованных нанопорошков отсутствуют полосы, ответственные за наличие функциональных групп. Результаты по термодесорбции газообразного аммиака показали, что молекулы-зонды  $NH_3$  на гетерогенной поверхности нанопорошков не сорбируются. В модельной реакции окисления изопропилбензола также не было зарегистрировано тепловых эффектов для нанопорошков Fe(C), Co(C), Ni(C). Эти факты свидетельствуют об отсутствии химической активности нанопорошков в реакциях, протекающих по кислотному и свободному радикальному механизмам. Кроме этого, электронный спектр поглощения цисплатина ( $\lambda_1=180$  нм;  $\lambda_2=300$  нм) остается неизменным после суточного контакта с нанопорошками Fe(C), Co(C), Ni(C), что подтверждает первоначальное предположение об их химической индифферентности.

По оригинальным методикам наноферромагнетики вводили в мембранные оболочки микроэмульсий и во внутреннее везикулярное пространство. В первом

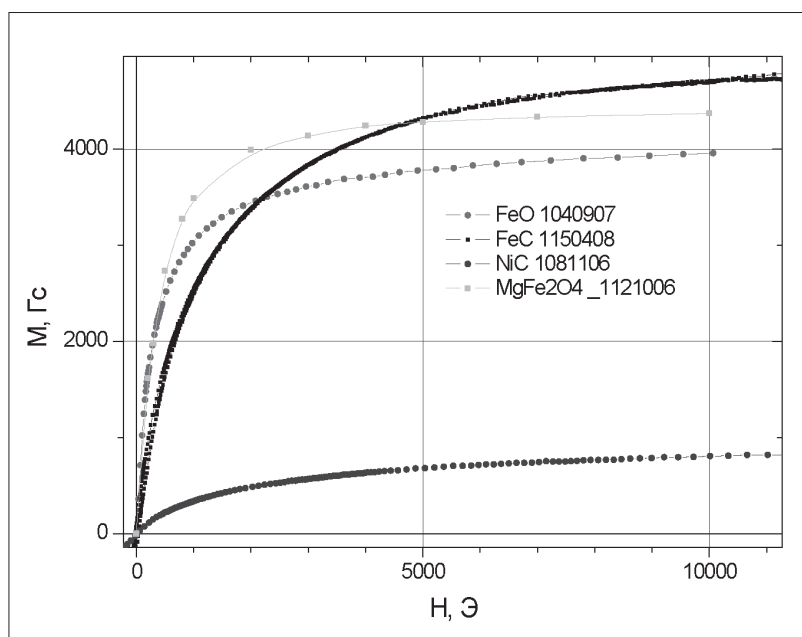


Рис. 2. Кривые намагничивания, для нанопорошков Ni (C), Fe (C), FeO,  $MgFe_2O_4$

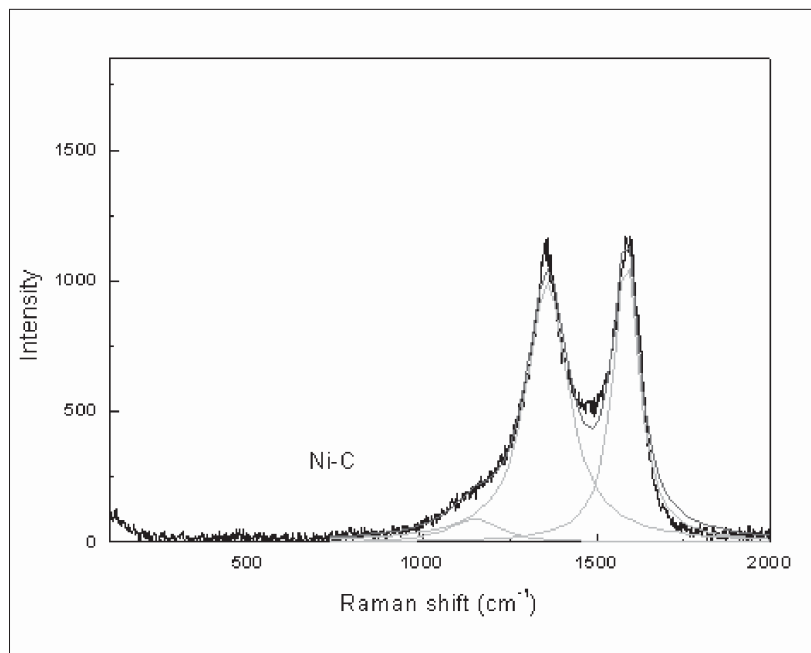


Рис. 3. Рамановский спектр нанопорошка Ni(C)

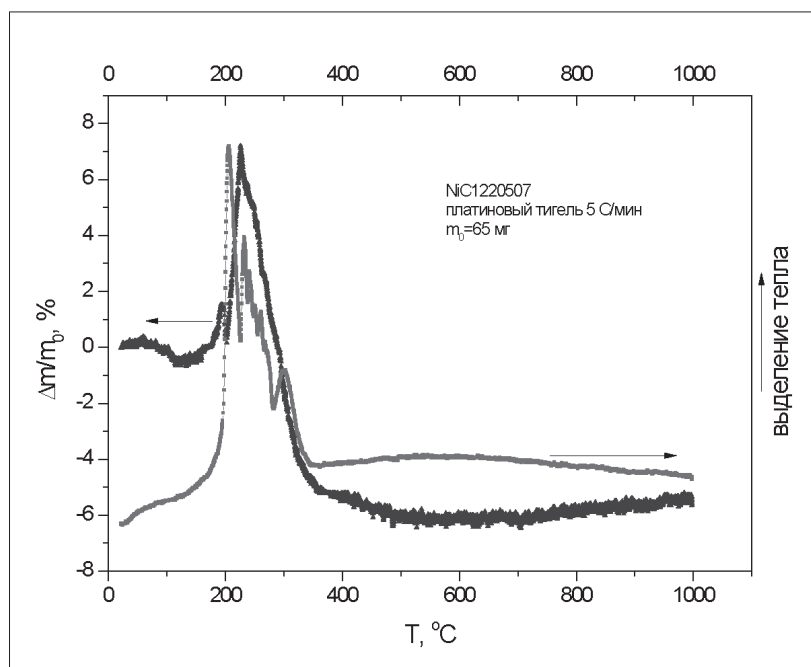


Рис. 4. ДТА-спектр Ni(C)

случае образуются липидные композиты в виде «темной» фракции, во втором случае – в виде «светлой» фракции, степень включения цис-платина составила 20–80%, размер микросфер 1–2 мкм и ниже. На гистограмме (рис. 5) приведены результаты экспериментов по тестированию противоопухолевой активности липидных систем и их компонентов *in vitro*. В сравнении со свободным цисплатином, активность которого относительно опухолевых клеток Эрлиха составила всего 23%, цитостатик, инкапсулированный в липидные композиты, понижает выживаемость клеток аденокарциномы уже на 80%, а в сочетании с компонентами барсучьего или медвежьего жира – до 2%.

Трехкомпонентный липидный композит с нанопорошком Fe(C) обеспечивает полное уничтожение опухолевых клеток (на рис. 5, №14, ЦП+ФХ+FeC).

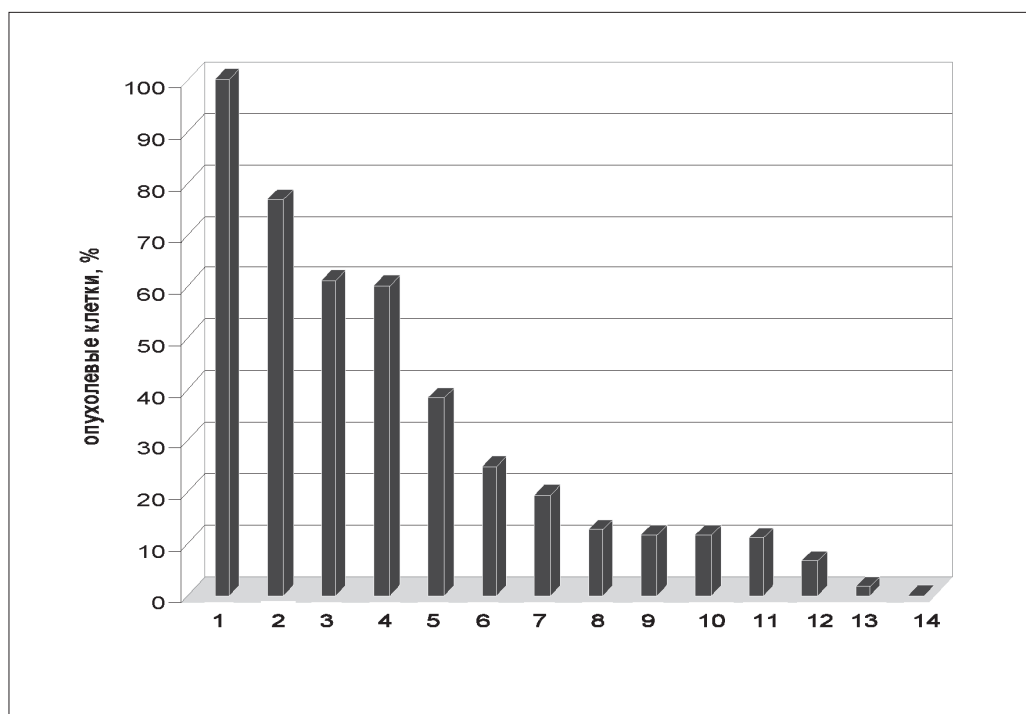
В отношении селезеночных клеток (модель нормальных клеток) синтезированные липосомальные композиты проявляют токсичность, которая, тем не менее, остается в допустимых пределах (т.е. более 20 %).

Ниже приведен состав липидных композитов, для которых исследовали их влияние на рост первичных узлов неметастазирующих экспериментальных опухолей мышей в экспериментах *in vivo* (шесть групп мышей; доза цисплатина 0,1 мг/мл):

- 1 группа – [фосфатный буфер];
- 2 группа – [цисплатин + фосфатный буфер];
- 3 группа – [липидная форма цисплатина + фосфатный буфер];
- 4 группа – [липидная форма цисплатина + фосфатный буфер + жир];
- 5 группа – [липидная форма цисплатина + фосфатный буфер + жир + нанопорошок Fe(C)];
- 6 группа – [липидная форма цисплатина + фосфатный буфер + нанопорошок Fe(C)]

Были обнаружены существенные эффекты сокращения размера опухоли и уменьшения ее относительной массы для 2-ой и 6-ой групп животных (когда цисплатин вводился без других компонентов, и цисплатин в составе липидного композита с ферромагнетиком). Результаты, полученные при изучении патоморфоза опухоли для цисплатина (2-я группа) и его липидного композита в сочетании с наноферромагнетиком (6-я группа) показали, что для последнего отчетливо видно появление грануляционной и фиброзной ткани в большом объеме, а также замещение ими опухолевой ткани (рис. 6 и 7). Как известно, основным побочным действием цисплатина является его нефротоксичность, что нашло отражение в виде отека и повреждения почечной ткани. Для препаратов 6-ой группы (животным вводили цисплатин в составе композита)

также наблюдаются патологические изменения, тем не менее, проявляющиеся в более мягкой форме. Величина намагниченности композита (липидный цисплатин+FeC) во внешнем магнитном поле составила 0,18 А·м²/г, что является достаточным для его накопления в определенном месте при лечении онкологических больных. Таким образом, использование нанопорошков металлов с защитной углеродной оболочкой в составе фосфолипидных композитов позволяет в значительной степени повысить противоопухолевый эффект цисплатина и получить малотоксичные органотропные инкапсулированные цитостатиком композиты с регулируемой подвижностью во внешнем магнитном поле, которые могут



**Рис. 5.** Влияние состава композита на опухолевые клетки; **1** – контроль; **2** – ЦП; **3** – (ФХ+Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>); **4** – М(ЦП+ФХ+FeC); **5** – (ЦП+ФХ+Ж+Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>); **6** – (Ж+ФХ+ЦП+FeC); **7** – (ЦП+ФХ); **8** – (ЦП+ФХ+Ж); **9** – (ЦП+ФХ+Ж+FeC); **10** – (ФХ+Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>); **11** – (Ж+ФХ); **12** – (ЦП+ФХ+Ж+Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>); **13** – (ФХ+Fe); **14** – (ЦП+ФХ+FeC)

быть рекомендованы к дальнейшим клиническим испытаниям в процессе лечения онкологических больных. (Авторы выражают благодарность А.Е. Ермакову, М.А. Уймину, С.А. Антипову за предоставление образцов и участие в выполнении экспериментов).

Другим, не менее важным применением «транспортной» функции магнитных полей в медицине может быть их использование в терапии также социально-значимых заболеваний, как ВИЧ/СПИД [5, 16].

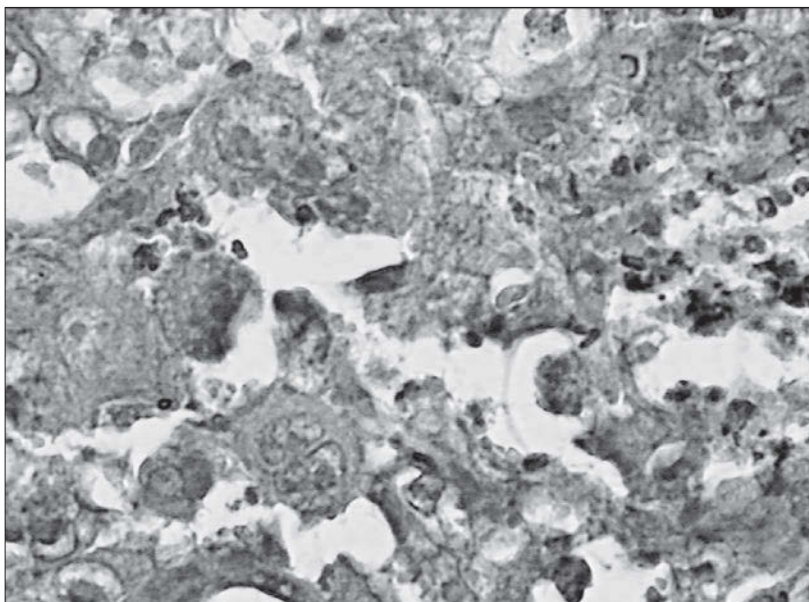
Изменение реакционной способности наноразмерных кристаллических реагентов в магнитных полях было обнаружено и для химических превращений. В [13–16] приводятся полученные различными исследователями результаты экспериментов, в которых зафиксировано понижение температуры реакции темплатного синтеза медьфталоцианина от 170 °С до 20 °С при использовании в качестве сорегента 1,3-дииминоизоиндолина электровзрывного наноразмерного порошка меди вместо аналогичного порошка микронных размеров. При этом время реакции составляло 8 часов, а выход продукта 100%. Вместе с тем, было установлено, что предварительная кратковременная обработка нанопорошка меди во внешнем, сравнительно слабом магнитном поле с индукцией 0,3 Тл позволяет уменьшить время реакции в 8 раз, что свидетельствует о возможности управляемого воздействия и на живые организмы, содержащие в том или ином виде структуры с наличием магнитных свойств.

Весьма перспективным представляется использование высокоинтенсивных импульсных магнитных полей в лучевой терапии. В данном случае генераторы импульсных магнитных полей, они же являются и генераторами импульсов тока, служат инструментом

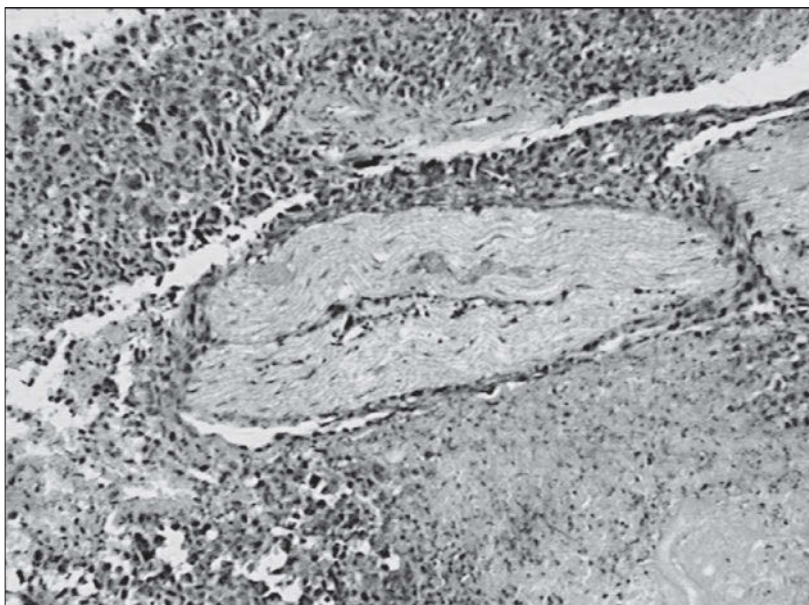
для получения нейтронов. В [16] показано, что возможно получение до 1020 нейтронов при разогреве дейтериево – тритиевой смеси за 100 нс. Также приводятся данные о получении 1012 нейтронов за 25 нс и токе 2,1 мА при энергии питания 30 кДж. С учетом постоянного снижения массы и габаритов таких устройств, использование мощных генераторов тока является перспективным направлением для использования их в качестве источников нейтронов при лучевой терапии, что позволит снизить массо-габаритные показатели существующих устройств и повысить их эффективность за счет большей варибельности основного воздействующего фактора – интенсивности нейтронного потока, снижения массо-габаритных показателей и упрощения эксплуатационных характеристик.

Как следует из вышеизложенного, большое значение для обеспечения конкурентоспособности как разрабатываемых, так и внедряемых в клиническую практику физиотерапевтических медицинских изделий представляет определение областей применения изделия в инструкции по эксплуатации, вытекающих из анализа гипотез и результатов клинических испытаний, в том числе, предварительных (с использованием математических, физических и биофизических моделей) каждого конкретного аппарата.

Авторы считают целесообразным привлечение внимания медиков – исследователей и разработчиков к необходимости расширения программ клинических испытаний медицинских изделий по физиотерапии в целях их государственной регистрации. После отмены административного регламента на выдачу разрешений на применение медицинских технологий в практике здравоохранения именно ин-



**Рис.6.** Гистологический препарат опухоли (2 группа, цисплатин). Увеличение в 650 раз



**Рис.7.** Гистологический препарат опухоли 6 группы (композит). Увеличение в 715 раз

струкция по эксплуатации определяет спектр показаний, по которым разрешено использовать то или иное медицинское изделие во врачебной практике. Проведение доказательных клинических исследований по оценке эффективности разрабатываемых физиотерапевтических изделий в широком диапазоне их возможного лечебного применения позволит прийти к новым научным и практическим решениям, которые могут обеспечить большую конкурентоспособность отечественных высокотехнологичных медицинских изделий, в том числе, и для физиотерапии. В противном случае в страну по – прежнему будут поступать импортные образцы, требующие дорогостоящего монтажа, ремонта и технического обслуживания, в основном, с решенными, в отличие от отечественных медицинских изделий, вопросами правовой и патентной охраны своих изделий и методик [5, 8, 17]. В част-

ности, проведение дальнейших исследований по применению магнитного поля для терапии социально-значимых заболеваний, в том числе, связанных с нарушением двигательной активности и необходимостью применения методов восстановительной медицины, позволило бы расширить область применения магнитных полей различной интенсивности и частоты. Эта работа обеспечила бы возможность «занятия» этого сегмента не только на отечественном, но и на зарубежных рынках, тем самым, увеличивая конкурентоспособность отечественных медицинских изделий и методик. Информация, представляемая в научных и научно-технических публикациях, в настоящее время дает шанс на приоритетное развитие отечественной науки и практики, в том числе, в сфере медицины и медицинской техники.

#### **Выводы**

1. Конкурентоспособность медицинских изделий вообще и физиотерапевтической аппаратуры, в частности, в большей части случаев определяется клинической эффективностью воздействующих факторов, областью применения, надежностью, доступностью, в том числе и ценовым аспектом эксплуатации, ремонта (как гарантийного, так и постгарантийного), технического и метрологического обеспечения.

2. Целесообразно для увеличения конкурентоспособности предлагаемого оборудования оценить перспективные варианты развития данного вида физиотерапевтических медицинских изделий, при возможности, совместно с разработчиком предложить расширить показания для их применения в практической деятельности, провести соответствующие клинические испытания и наметить пути/направления улучшения технических, функциональных и эксплуатационных параметров аппаратуры.

3. Для оценки возможной эффективности применения, соответственно, оценки конкурентоспособности, потребитель перед принятием окончательного решения о покупке изделия должен ознакомиться с технической и эксплуатационной документацией, в частности, с той их составляющей, где приведены доказательства их эффективности по всем заявляемым показаниям применения физиотерапевтического фактора, сравнить ценовые, технические, функциональные и эксплуатационные характеристики приобретаемого аппарата и его аналогов.

4. Непременным условием достижения конкурентоспособности медицинского изделия является патентно-правовая охрана изделия, заключающаяся в наличии патентов на изобретение, как на техническое устройство, желательно, и на технологию/способ применения изделия, в наличии публикаций с доказательствами эффективности клинического применения в медицинских организациях.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Герцик Ю.Г. Управление рисками в проектном финансировании (при реализации инвестиционных проектов в области здравоохранения)// Контроллинг, №34, 2010. – С.54–61.
2. ГОСТ Р 51609-2000 «Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования»
3. ГОСТ Р 15013-94 «Система разработки и постановки продукции на производство. Медицинские изделия»
4. Федеральный закон от 04.05.2011 №99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности»
5. Герцик Ю.Г. Влияние инновационных технологий в сфере медицины и медицинской техники на эффективность реализации социально-значимых медико-технических проектов//Инновации, 6 (152), июнь, 2011. – С. 67–74.
6. Пономаренко Г.Н. Маркетинг в физиотерапии. – СПб: ИИЦ ВМА, 2007. – 248с.
7. Герцик Ю.Г., Кайдалов С.А. Метрологический менеджмент и управление качеством как факторы, способствующие переходу предприятий медицинской промышленности на инновационную модель развития // Вестник Росздравнадзора, №5 (2011). – С. 34–40.
8. Герцик Ю.Г., Семенов В.А., Герцик Г.Я. Охрана интеллектуальной собственности в сфере медицины и медицинской техники – фактор, влияющий на конкурентоспособность и организационно-экономическую устойчивость предприятий медицинской промышленности// Вестник Росздравнадзора, №3 (2012). – С. 64–70.
9. Лужнов П.В., Шамкина Л.А., Шукин С.И., Алексеева А.А., Кошкин В.М. Исследование медленных колебаний гемодинамики при биоадекватном электромагнитном воздействии у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей//Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – №10. – 2009
10. Основы импульсной магнитотерапии. Справочник. Авторы: Золотухин Е.И., Улащик В.С. – 2008, 144 С.
11. Петин В.К., Ратахин Н.А., Саушкин А.В., Федущак В.Ф., Шляхтун С.В. Быстрый вывод энергии из сильноточного импульсного конденсатора с помощью псевдоискрового разрядника//ПТЭ, 2006, № 3, с. 96–99
11. А.В. Саушкин, Н.В. Жарова, А.А. Ким, Н.А. Ратахин, В.Ф. Федущак. Малогабаритный низкоиндуктивный конденсатор с импульсной зарядкой на 200 кВ// ПТЭ, 2006, №4, с. 91–95
12. С.А. Антипов, Г.Ц. Дамбаев, А.Е. Ермаков, Т.А. Федущак, М.А. Уймин. Экспериментальное обоснование применения магнитоуправляемых липосомальных композитов в противоопухолевом лечении // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – Т.8. – №1. – С.4
13. С.А. Антипов, Г.Ц. Дамбаев, О.В. Кокорев, Л.И. Сваровская, М.А. Уймин, Т.А. Федущак, А.Е. Ермаков, И.А. Хлусов. Наноразмерные носители противоопухолевых препаратов. Новые возможности в онкологическом лечении//Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №6. – С. 45–49.
14. С.А. Антипов, И.А. Хлусов, Г.Ц. Дамбаев, Т.А. Федущак. Новые методы биотерапии рака пищеварительного тракта Патофизиологические и клинические аспекты (обзор)//Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №6. – С.31–36.
15. Герцик Ю.Г., Семикин Г.И., Нарайкин О.С., Омельченко И.Н. К вопросу о целесообразности инвестиций в развитие нанотехнологий для диагностики и терапии социально опасных инфекционных заболеваний: Статья//Электронный журнал «Наука и образование», №1, 2008, зарегистрировано 19.03.2008 под номером 04200800025/00025.
16. Yermakov A.Ye., T.A. Feduschak, V.S. Sedoi, M.A. Uimin, A.A. Mysik. Magn etommodified catalyston the base of nanocrystalline CuO// Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2004. – V.272–276.-P. 2445–2447.
17. Ю.Г. Герцик, А.А. Афанасьев. Влияние качества технического и метрологического обеспечения в сфере здравоохранения на конкурентоспособность медицинских учреждений и предприятий медицинской промышленности. Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития, № 4, 2012.

## РЕЗЮМЕ

В статье даны основные положения по конкурентоспособности продукции, в том числе, относящейся к изделиям медицинской техники. На примере анализа некоторых вопросов развития физиотерапевтической техники, в частности, для воздействия магнитными полями различной интенсивности и частоты, показана значимость учета наличия доказательных гипотез, биофизических, биохимических, физиологических и клинических исследований по обоснованию показаний для дифференцированного применения этих изделий в медицинской практике, возможно, в сочетанных вариантах с другими видами терапевтического, хирургического воздействия и диагностики, создавая новые высокотехнологичные медицинские изделия, в том числе «физиотерапевтические комбайны» для физиотерапии и восстановительной медицины.

**Ключевые слова:** разработка и производство медицинского оборудования, физиотерапия, магнитотерапия, конкурентоспособность.

## ABSTRACT

This article is devoted to the basic principles of the medical equipment competitiveness. On the example of analysis of some items of physiotherapeutic equipment development, in particular, according to the effects of magnetic fields of various intensity and frequency, the article shows the significance of the proved biophysical, biochemical, physiological theories or hypotheses devoted to the influence mechanisms, perceptivity of the medical equipment development of this class in order to substantiate the necessity of differentiated use of these products in the medical practice, possibly, in combination with other types of therapeutic, surgical impact and diagnosis, creating new high-tech medical products, including «physical therapy combines» for physiotherapy and rehabilitation medicine.

**Keywords:** design and manufacturing of medical equipment, physiotherapy, magneto therapy, competitiveness.

## Контакты:

**Герцик Юрий Генрихович.** E-mail: ygerzik@gmail.com.

**Федущак Таисия Александровна.** E-mail: taina@ipc.tsc.ru

**Федущак Владимир Федорович.** E-mail: v.feduschack2012@yandex.ru

**Герцик Генрих Яковлевич.** E-mail: gerzik@bmstu.ru.