

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

FUNDAMENTAL PROBLEMS OF MODERN MEDICINE

ОПЫТ СОЗДАНИЯ ИННОВАЦИОННОГО ПРОДУКТА: ЭТАПЫ ОТ ИДЕИ ДО ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЛОЩАДКИ

И. А. Иванов¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия,

EXPERIENCE IN CREATING AN INNOVATIVE PRODUCT: STAGES FROM THE IDEA TO THE PRODUCTION AREA

I. A. Ivanov¹

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

Резюме. В статье автор рассказывает о своем опыте ведения инновационного процесса по созданию биомедицинского клеточного продукта от идеи до производственной площадки по его производству. Процесс начался с выбора лота для участия в конкурсе на выполнение поисковых научно-исследовательских работ для государственных нужд. Был проведен мозговой штурм, сгенерированы идеи, подготовлена конкурсная документация. В дальнейшем проект в рамках конкурса был успешно выполнен. Помимо разработанного в рамках конкурса препарата для *ex vivo* генной терапии были получены дополнительные важные результаты. Так, удалось выявить биомаркеры с хорошим диагностическим потенциалом при эндометриозе. Также автор касается недостатков существующей грантовой системы для поддержки инновационных проектов в области биомедицины.

Ключевые слова: биомедицинский клеточный продукт, генная терапия, грантовая система, гранты, диагностика эндометриоза, идея, инновации, инновационный процесс, клеточная терапия, стволовые клетки, производство, эндометриоз.

Статья поступила в редакцию 08.04.2020 г.

Abstract. In the article, the author talks about his experience in an innovative process to create a biomedical cell product. From the idea to the production site. This process was started from the moment of choosing a lot of State science competition. Brainstorming was held, ideas were generated, tender documentation was prepared. Subsequently, the project within the framework of the competition was successfully completed. In addition to the *ex vivo* gene therapy drug developed as part of the competition, additional important results were obtained. So, biomarkers with good diagnostic potential for endometriosis were discovered. The author also addresses the shortcomings of the existing grant system to support innovative projects in the field of biomedicine.

Key words: biomedical cell product, cell therapy, diagnosis of endometriosis, endometriosis, gene therapy, grant system, grants, idea, innovation, innovation process, production, stem cells.

Article received 08.04.2020.

ВВЕДЕНИЕ

Инновация — это продукт интеллектуальной деятельности, востребованный рынком. Они являются результатом научных исследований, открытий, изобретений и рационализации, обеспечивают качественный рост эффективности процессов или продукции.

Развитые страны мира стремятся увеличить долю инноваций в общем объеме производимой продукции, поскольку они обладают высокой конкурентоспособностью. Инновационный процесс в этих странах опирается на мощный научный потенциал.

На новые высокотехнологичные продукты приходится от 70 до 85% прироста валового внутреннего продукта западных стран. В целом глобальный рынок высоких технологий сегодня составляет 2,5–3 трлн долл.

Главными инновационными технологическими направлениями современности считаются информационные, телекоммуникационные и биотехнологии, здравоохранение и защита окружающей среды.

Здравоохранение сегодня — это бурно развивающаяся область, опирающаяся на широкий спектр научных исследований в биологии, биотехнологиях, генетике, фармацевтике, органической и биологической химии, химии материалов, физической химии, физике, IT-индустрии, электронике, нанотехнологиях и т. д. Здравоохранение приносит значительные прибыли, особенно в своем инновационном сегменте, поэтому является очень привлекательной сферой для инвестиций.

В США, например, затраты на фундаментальные исследования в области здравоохранения превышают таковые на космос и оборону. Во всем мире наблюдается тенденция быстрого роста фундамен-

тальных и прикладных научных исследований, разработок в области биомедицины.

Президент и правительство Российской Федерации также уделяют большое внимание развитию инновационного процесса. Государство вкладывает значительные средства в создание инновационных кластеров, технопарков, научных и научно-образовательных центров, гранты и другие направления в соответствии со Стратегией инновационного развития Российской Федерации на период до 2020 г. Целью этой Стратегии и появившихся после нее целого ряда связанных с ней других стратегий и программ является перевод экономики России на инновационный путь развития. Важнейшая роль отводится правильной системе финансирования инновационной деятельности, в том числе грантам.

Однако опыт автора свидетельствует о больших недостатках существующей грантовой системы:

1. Во многих случаях грантодатели, включая государственные фонды, требуют софинансирования научно-исследовательских работ (НИР) и опытно-конструкторских работ (ОКР) со стороны соискателей — от 10 до 100% от размера гранта. Но где взять деньги бедному ученому? Да и государственные институты зачастую не имеют достаточно внебюджетных средств на эти цели.

2. Для поиска конкурсов на получение грантов должны быть выделены на постоянной основе специальные сотрудники, иначе могут быть пропущены объявления об их проведении.

3. Чаще всего конкурсы предполагают выполнение совершенно определенных исследований, фактически объявляются под конкретные исследовательские группы.

4. При этом многие другие научные группы могут не дожидаться объявления профильного конкурса в соответствии с их компетенциями.

5. Поэтому в конкурсах на получение грантов вынуждены участвовать научные группы, не имеющие соответствующей специализации.

6. Подготовка заявок на конкурс требует опыта и отвлечения значительных сил и средств от текущих задач на весьма длительное время (обычно около месяца), при этом выигрыш вовсе не гарантирован.

7. Отчетность по выполненным этапам также часто требует значительных сил и средств и может включать помимо научных еще и бухгалтерские документы.

8. Не всегда конкурсная оценка выглядит достаточно объективной. Об этом могут косвенно свидетельствовать различия в средних размерах грантов, получаемых учеными в различных регионах страны.

9. Но в случае медицины главная проблема состоит в том, что результаты, полученные в результате выполненных в рамках гранта научных исследований, обычно остаются невостребованными в дальнейшем, поскольку разработки инновационного продукта в этой области весьма затратные, сложные и длительные и для полноценной реализации проекта чаще всего требуется несколько этапов финансирования. Но обнаружить два конкурса подряд на финансирование двух последовательных этапов исследований и разработки одного продукта практически невозможно. Соответственно разработка остается незавершенной и ложится «под сукно».

Поэтому считаю, что грантовая система не должна быть единственной системой финансирования науки и инноваций.

Далее описываю личный опыт создания и продвижения инновационного проекта. В 2011 г. автором на регулярной основе осуществлялся поиск конкурсов на гранты. После того как удалось найти подходящий, было принято решение участвовать в открытом конкурсе на право заключения государственных контрактов на выполнение поисковых НИР работ для государственных нужд с несколькими участниками конкурса в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы» (мероприятие 1.2 VII очередь).

Вначале был выбран лот по теме «Разработка конструкций на основе нуклеиновых кислот, индуцирующих при введении в организм синтез белков, подавляющих опухолевый рост». Однако в дальнейшем, отнюдь не по научным соображениям, выбор был изменен и автор от лица компании ООО «ФармаГен» принял решение участвовать в конкурсе по лоту «Разработка способов получения клеточных продуктов для терапии патологий эндометрия».

Автору пришлось вникать в новую для него проблему эндометриоза, проводить «мозговой штурм» и сгенерировать ряд идей по выбранной проблематике, соответствующих научным компетенциям как своей собственной, так и партнеров. В качестве соисполнителей работы были приглашены специалисты городской больницы № 40 и институтов цитологии РАН, экспериментальной медицины и высокомолекулярных соединений, которым автор выражает искреннюю благодарность.

Для участия в конкурсе был подготовлен полный пакет документов, а именно: их описание, заявка на участие в конкурсе, предложение о качестве работ, пояснительная записка, информационная карта проекта, анкета организации, сведения о квалификации участника конкурса, доверенность сотруднику, проект государственного контракта, техни-

ческое задание на выполнение НИР с календарным планом их выполнения и протоколом согласования цены, документы, подтверждающие квалификацию участника размещения заказа, приказ о назначении директора, нотариально заверенная копия выписки из Единого государственного реестра юридических лиц, копии учредительных документов, документы, подтверждающие полномочия лиц на осуществление действий от имени участника размещения заказа — юридического лица (копия протокола собрания участников общества, копия приказа о назначении директора, доверенность на лицо, уполномоченное осуществлять действия от имени участника размещения), решение об одобрении крупной сделки, реквизиты организации и список представителей.

По результатам экспертизы конкурсной документации были выбраны 3 проекта:

Первое место по набранным баллам — компания ООО «Фарма Ген», г. Санкт-Петербург; второе — Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург; третье место — Институт акушерства и гинекологии имени Отта (все они находятся в Санкт-Петербурге).

Этапы работ:

1. Создание базы данных и выполнение клинико-лабораторных исследований.
2. Изучение этиопатогенеза эндометриоза и выбор терапевтических генов.
3. Разработка технологии изолирования и культивирования стволовых клеток эндометрия.
4. Разработка модульных молекулярных конъюгатов, обеспечивающих закоривание генотерапевтических конструкций в соединительно-тканном матриксе и доставку их внутрь клеток.

Разработка, синтез, клонирование и исследование экспрессии генов терапевтических факторов.

В рамках государственного контракта был изучен этиопатогенез эндометриоза путем проведения комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования, цитологического исследования перитонеальной жидкости и патоморфологического исследования биоптатов из зоны поражения, определения секреции хемокинов, создания и анализа базы данных.

На основе полученных новых данных был разработан комплексный генотерапевтический препарат, представляющий собой вектор для эукариотической экспрессии, в который клонированы синтетические терапевтические гены, в составе модульных молекулярных конъюгатов, обеспечивающих доставку внутрь клеток и их ядер генно-инженерных конструкций. Была разработана технология изолирования и культивирования стволовых клеток эндометрия. В результате выполнения НИР была создана эффективная и безопасная система

комбинированной генной и клеточной терапии эндометриоза (*ex vivo* генная терапия), готовая к проведению исследований на его экспериментальной модели. Дополнительным результатом выполнения данного проекта стало выявление биомаркеров эндометриоза с хорошим диагностическим потенциалом.

К апрелю 2013 г. работа была выполнена, отчеты подготовлены, сданы и успешно прошли экспертизу. Однако дальнейшие исследования были приостановлены ввиду отсутствия подходящих конкурсов.

В 2014 г. последовало распоряжение министра обороны России Сергея Кужугетовича Шойгу о развитии клеточных технологий в Военно-медицинской академии (ВМедА) им. С. М. Кирова и создании научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований, в состав которого вошли 3 научно-исследовательские лаборатории (НИЛ): тканевой инженерии, искусственных органов, клеточных технологий.

Автор принял предложение со стороны ВМедА создать и возглавить НИЛ клеточных технологий по следующим причинам:

1. Понимание необходимости и открывшейся потенциальной возможности создания связанного единым замыслом мощного научно-диагностико-производственного центра с большими исследовательскими и производственными возможностями и близостью к пациентам.

2. Понимание того, что подобный центр может обеспечить развитие и реализацию широкого спектра идей на основе интеграции различных технологий.

3. Желание принести государству и ВМедА (автор — ее выпускник) пользу путем внедрения множества современных исследовательских и производственных технологий, создания инновационных диагностических и лечебных продуктов.

4. Растущий разрыв между достижениями фундаментальной и прикладной науки и практическим здравоохранением побуждал автора создать систему, обеспечивающую трансфер в клинику самых современных молекулярных и клеточных технологий на благо конкретному пациенту.

Одной из главных своих задач, которую можно реализовать в такой структуре, автор считает спасение конкретного пациента с привлечением всех имеющихся знаний, а также научного, диагностического и производственного оборудования, невзирая на затраты. Кроме того, подобная структура могла бы стать поставщиком уникальных исследований и разработок средств диагностики и лечения в интересах как военной, так и обычной медицины.

Однако работа по созданию НИЛ клеточных технологий затянулась и длится с 2015 г. по сей день. Все это время автор участвовал в ее проектировании, обдумывании, определении и формулировании концепции, целей, задач, подходов, структуры, взаимодействия и т. д. и т. п., подборе методов исследований, технологий и оборудования. Все это делалось в крайне сжатых временных рамках.

Проектированием, строительством и закупками оборудования занимались компании АО «Главное управление обустройства войск», ООО «Группа компаний ХОССЕР» (ООО «Оборонмедстрой»), ООО «Фарм Дизайн» и др.

Этот период сопровождался непрерывной борьбой за правильность принимаемых решений. Например, удалось добиться увеличения высоты 5-го этажа, что требовалось для создания чистых зон, а также доказать важность внесения изменений в архитектурные решения чистых зон, обеспечивающих правильность технологических процессов.

Однако дальнейшее отстранение компании ООО «Фарм Дизайн» от выполнения проекта привело к возникновению целого ряда его недостатков. Так, не был соблюден ряд специальных требований к помещениям чистых зон.

Шла постоянная борьба за правильность комплектации оборудования, что во многих случаях увенчалось успехом. Однако не удалось убедить партнеров в необходимости закупок одновременно с оборудованием расходных материалов.

Зато строители пошли навстречу в вопросе подведения пневмопочты из клинического корпуса. Только две точки на весь корпус, и обе — в НИЛ клеточных технологий. Что же касается борьбы за отдельный геномный сервер, который все-таки был установлен, то это стало результатом длительных обсуждений, стрессов, фанатичного упорства, мягкой модификации требований начальства и в итоге почти чуда.

В 2017 г. состоялся переезд во вновь построенное здание — 7-й корпус Многопрофильной клиники. Однако с 2017 по 2019 г. в корпусе в том или ином объеме продолжались строительные, монтажные и ремонтные работы.

По сей день выявляются многочисленные недостатки, а именно:

1. Вентиляция работает с перебоями.
2. Не пройдена аттестация проекта — DQ (Design Qualification).
3. Площадка для производства инновационных продуктов построена с нарушениями, несмотря на все наши замечания.
4. Недостаточное освещение ряда помещений.
5. Некачественная водоподготовка для корпуса.

6. Скачки напряжения, приведшие к выходу из строя нескольких приборов (несмотря на то что в корпусе должно быть энергоснабжение первой категории надежности).

Вплоть до сентября 2019 г. шли споры с проектировщиками АО «Главное управление обустройства войск» и их субподрядными строительными организациями по поводу правильности проектирования и строительства чистых зон. Наконец, наверху было согласовано решение, что чистые зоны должны быть приведены в соответствие с требованиями. Ожидается, что будет также осуществлено дооснащение помещений оборудованием и установлена лабораторная мебель.

Таким образом, с момента завершения основных этапов разработки инновационного продукта прошло 6 лет. За это время удалось сделать многое, но впереди еще долгий и непростой путь до его внедрения в клинику и вывода на рынок.

Для этого надо:

1. Перепроектировать производственную площадку.
2. Повторно (и успешно) пройти DQ.
3. Перестроить помещения.
4. Последовательно пройти ряд аттестаций: IQ, OQ, PQ.
5. Получить лицензию.
6. Завершить исследования.
7. Разработать технологию производства продукта.
8. Валидировать все процессы.
9. Разработать большой объем сопутствующей документации.
10. Зарегистрировать продукт.
11. Пройти доклинические исследования.
12. Пройти I–III фазы клинических исследований.

ВЫВОДЫ

1. Инновационная среда в России пока еще на этапе зарождения.

2. Грантовая система финансирования требует серьезного реформирования.

3. Для таких длительных, многоэтапных и очень затратных проектов, как в медицине, должна быть создана проектная система финансирования.

4. Инноваторы должны принимать самое активное участие на этапах проектирования и строительства, иначе результаты будут плачевными.

5. Упорство и тяжелый труд, уверенность в своей правоте, гибкость в отношении к проекту и своей жизни позволяют исследователю в нашей стране успешно, хотя и трудно и непозволительно мед-

ленно, продвигаться к созданию инновационного продукта и воплощению своей мечты. И возможно, создать его еще при жизни.

6. Длительность инновационного процесса в России требует от инноватора защиты своей разработки в режиме ноу-хау (именно ноу-хау, не па-

тентование), а также крайне желательно наличие в запасе и других разработок, так как все равно остается риск утечки информации и опережения со стороны зарубежных конкурентов.

7. Фундаментальные исследования являются базой для возникновения оригинальных продуктов.

УВЕДОМЛЕНИЕ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов применительно к публикации данной статьи. Вся работа выполнена одним автором.

ACKNOWLEDGMENT

The author declares no conflict of interest in relation to the publication of this article. All work is done by one author.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Иванов Игорь Альбертович — канд. мед. наук, начальник научно-исследовательской лаборатории (клеточных технологий) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. конт. тел.: +7(904)3371419, e-mail: iia3@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Ivanov Igor A. — M. D., Ph. D., the Head of the research laboratory (cell technologies) research department (biomedical research) research center, S. M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, bld. 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(904)3371419, e-mail: iia3@yandex.ru