



МЕДИЦИНА
МОЛОДАЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

СБОРНИК ПРОЕКТОВ
КОНКУРСА 2022



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОНД
РАЗВИТИЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ИМ. В.П. ФИЛАТОВА

УДК 61: 72.021.2
ББК 51.1

С23 Сборник проектов конкурса «ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ» — М.: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, 2023. — 1164 с.

В настоящий сборник включены проекты, представленные на Конкурс «Всероссийская научная школа «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ», который был проведен 7 декабря 2022 года в рамках II Междисциплинарного форума «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ». На конкурс были представлены проекты, разработанные молодыми учеными, специалистами в ведущих научных лабораториях и образовательных организациях Российской Федерации, направленные на улучшение системы здравоохранения и повышение качества жизни россиян.

Издание предназначено для научных сотрудников научно-практических (исследовательских) организаций, специалистов медицинских организаций, студентов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов.

Материалы публикуются в авторской редакции.

ISBN 978-5-6047317-4-1



© Международный фонд развития
биомедицинских
технологий им. В.П. Филатова, Москва, 2023
© Коллектив авторов, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ I. ПРОРЫВНЫЕ ИДЕИ В РАЗВИТИИ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РЕШЕНИЯХ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И ПРОЕКТНЫХ КОМАНД

Агафонова М.А., Туровина Е.Ф.

РАЗРАБОТКА ЭКСПРЕСС-ТЕСТА ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА 18

Акилджонов Ф.Р.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К НЕПРЕРЫВНОМУ КАРДИОМОНИТОРИНГУ У ПАЦИЕНТОВ ВО ВРЕМЯ ХИМИОТЕРАПИИ 21

Александрова Е.Н., Картушина И.А., Новиков А.А., Болотникова В.Д., Зыкова Е.В.

СОЗДАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИНУКЛЕАРНОГО ФАКТОРА 35

Андреев А.Ю., Осидак Е.О.

МЕМБРАНА КОЛЛАГЕНОВАЯ VISCOLL® ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РОГОВИЦЫ 41

Асадулаева З.М., Абдулагатов И.М., Рагимов Р.М., Абдуллаева Н.М.

РАЗРАБОТКА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ РЕСПИРАТОРОВ И ХИРУРГИЧЕСКИХ МАСОК С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПОКРЫТИЕМ НА ОСНОВЕ ТИТАНОВЫХ НАНОПЛЕНОК 56

Асякина А.С., Мелконян К.И.

РАЗРАБОТКА ИНЪЕКЦИОННОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА, СПОСОБСТВУЮЩЕГО РЕГЕНЕРАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ 62

Баев Т.О., Панова И.А., Назаров С.Б.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА 69

Батрак Н.В., Малышкина А.И.

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 90

Бобинов В.В.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АНЕВРИЗМАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РИСКОВ ИХ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ 94

Бомов П.О., Ермакова Л.В., Толмачев М.С., Калинина А.В., Лыткина Ю.В., Нишета Н.Э.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ 106

Брюханова А.И., Зямиллева Э.Н., Паламарчук А.Ю. РАЗРАБОТКА ИНФОРМАЦИОННО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЧАТ-БОТА В МЕССЕНДЖЕРАХ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СБОРА ПЕРВИЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ ДИСТАНЦИОННО, НЕПОСРЕДСТВЕННО ПЕРЕД ПРИЁМОМ ВРАЧА-ПЕДИАТРА, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА, АЛЛЕРГОЛОГА.....	110
Бублей К.В., Яцков И.А., Халеева В.В., Мухтаров О.Я., Кононенко В.О. СОЗДАНИЕ ПРОТЕЗА УСТНОЙ РЕЧИ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ	115
Винокурова Д.А., Попова О.С., Суровцева Д.Э., Исакова А.А. РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ПОСТОЯННОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ДИНАМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СОБСТВЕННОГО ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЬМИ И ПОДРОСТКАМИ.....	121
Власенко С.В., Орехова Л.С., Османов Э.А., Отинов М.Д., Власенко Ф.С. РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСА ЭКЗОСКЕЛЕТА КИСТИ С ВНЕШНИМ ПРОГРАММНЫМ УПРАВЛЕНИЕМ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ ДЛЯ ПРОЦЕДУРЫ САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЦП	130
Войнова А.О. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ АНОМАЛИЯХ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	146
Воробьев А.А., Курушина О.В., Воробьева Ю.С., Лисина О.А., Нежинский Д.И. ЭКЗОСКЕЛЕТ КАК ОСНОВА НОВОЙ МЕТОДИКИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	152
Галицкая Д.А., Рудин Ю.Э. МЕТОД ВНУТРИПУЗЫРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ МОЧЕТОЧНИКА ПРИ ПНЕВМОВЕЗИКОСКОПИЧЕСКОЙ РЕИМПЛАНТАЦИИ МЕГАУРЕТЕРА У ДЕТЕЙ.....	156
Глазкова П.А., Глазков А.А., Красулина К.А., Лапитан Д.Г. НОВАЯ НЕИНВАЗИВНАЯ ОПТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ «ВАЗОТЕСТ» ДЛЯ ДИНАМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ЗА СОСТОЯНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.....	165
Глухова И.В., Злобина О.В., Бугаева И.О., Пичхидзе С.Я., Глухова А.В. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ШОВНЫЙ МАТЕРИАЛ КАК ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	171
Глушаков Р.И., Белый Н.В., Кокорина А.А., Товпеко Д.В. РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МЕТАБОЛИЗМ КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ АГЕНТАМИ	175
Головачева А.Н., Зыкова Е.В., Верле О.В. ИМПОРТОЗАМЕЩАЮЩАЯ ТЕХНОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО СТЕКЛА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ТЕСТОМ НЕР-2.....	187

Головерова Ю.А., Мажейкин А.И., Аверьянов Р.С., Глазов М.Б. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА.....	192
Гордеева Д.С., Мустафин Р.И. РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ЛИПОСОМ ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В МОЗГ	199
Гребень А.И., Рачин А.П., Гильмутдинова И.Р., Еремин П.С., Костромина Е.Ю., Марков П.А. РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ И НАУЧ- НОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БИОАКТИВНОГО БИОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ РАСТВОРИМОЙ ФАЗЫ, СТАБИЛИЗИРОВАННОГО ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И ВОССТАНОВИ- ТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ	205
Гурьева Т.И., Марьяндышев А.О. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ	225
Давлетшин Д.Н., Морозова Е.А., Давтян А.А. РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ЛАЗЕРНОГО АССИСТИРОВАНИЯ ПРИ ОПЕРАЦИИ УДАЛЕНИЯ ЗУБА У ПАЦИЕНТОВ ПРИНИМАЮЩИХ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ	230
Денисюкова А.С., Иванова Л.А., Павлюченко И.И. РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ДИСТАЛЬ- НОЙ НЕЙРОПАТИИ И СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА НА ОСНОВЕ ВЫЯВЛЕНИЯ ОСОБЕННО- СТЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИО- ТИКОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ, ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬ- НЫХ ЦИТОКИНОВ	234
Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В. ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕДУРЫ КАРДИОВЕРСИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА РЕФРАЛОН.....	244
Долгова В.А., Ткаченко Л.В., Гриценко И.А., Тихаева К.Ю., Гаврилова И.С. ИССЛЕДОВАНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА И ФАКТОРОВ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ В РАМКАХ ДОАБОРТНОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ ДО 40 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ И ПЛАНИРУЮЩИХ ПРЕРВАТЬ ПЕРВУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ.....	249
Доманин А.С., Муслимов А., Скоркина М.Ю. Ляховченко Н.С., Бахмудова Е.А., Кузнецова Е.М., Орфмохамед А. ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВИОЛАЦЕИНА В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТА ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ Т-ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	254

Егоров Н.А., Сидоров Н.С., Семина К.С. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ФАКТОРОВ РОСТА АУТОЛОГИЧНОЙ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ ПЛАЗМЫ И СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОНАРТРОЗА	257
Жукова Л.Г., Тележникова И.М., Сетдикова Г.Р. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА НЕОАДЪЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИФРОВОЙ РЕНТГЕНОГРАФИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	262
Ибрагимов Т.А., Рагимов Р.М., Абдуллаева Н.М. РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОЙ ДЕТСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ — ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ ПАСТИЛКИ НА ОСНОВЕ МЕЛИССЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ И СИНЮХИ ГОЛУБОЙ	274
Иевков С.А., Булавинова Н.И., Коробова З.Р. МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В СИТУАЦИИ БЕЗДОМНОСТИ	277
Казаков С.Д., Алифирова В.М., Зима А.П., Каменских Е.М., Рязанцева У.В. РАЗРАБОТКА ПРЕЦИЗИОННОГО МЕТОДА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПОСЛЕ СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПУТЕМ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ	284
Калинникова С.Ю., Малюгин Б.Э., Борзенко С.А., Герасимов М.Ю. АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЛИМБА В ЛЕЧЕНИИ ОБРАТИМОЙ СЛЕПОТЫ ПРИ ОДНОСТОРОННЕМ СИНДРОМЕ ЛИМБАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	292
Каменских Е.М., Федорова О.С., Удут Е.В., Бирулина Ю.Г., Чубакова К.А., Казаков С.Д., Бахарева Ю.О., Рязанцева У.В. «БИОТРЕК»	303
Касымов И.Д. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ	316
Ковшин И.Г., Малышева Н.Э., Воробьева А.А., Никитина Н.Н., Никитина А.С., Мирзахмедова С.Е. VR-ТРЕНАЖЁРЫ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ НАБОРЫ	332
Коган Е.А., Демура С.А., Афонина М.А. Акулова А.С. САРКОИДНЫЕ ГРАНУЛЕМЫ КАК ТРИГГЕР ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА	335
Комарова Ж.В., Морозов В.И., Пантелеев В.В. НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ОПТИМИЗАЦИИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЭНУРЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	344
Коробейникова А.Н., Исаева А.В. ПОВЫШЕНИЕ ЦИФРОВОЙ ГОТОВНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	348

Косарева А.Р., Гришанова В.П., Василькова В.В. РАЗРАБОТКА ТЕРМОХРОМНОЙ АВТОРУЧКИ.....	364
Красовицкая И.А., Матюхова М.В., Бутенко А.А. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ КОКАРБОКСИЛАЗЫ — ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	366
Крикова А.В., Лосенкова С.О., Некрасов Д.А., Бадалян В.Ю., Киган М.А., Варушина Д.А., Чайка К.С. ПРОЕКТ РАЗРАБОТКИ ГИБРИДНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТН: CYCLOSARTAN МНН: VALSARTAN + CYCLODEXTRINUM ПОРОШОК ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ	375
Крыгина А.Ю., Кичеров Н.А., Рейм А.С. РАЗРАБОТКА ЭКСПРЕСС-ТЕСТА ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ НАРУШЕНИЙ ВКУСООЩУЩЕНИЯ	388
Кузнецов А.А. СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ С ПОМОЩЬЮ КОЛЛОИДНО-ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ.....	391
Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В. АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ КОМПЛЕКСНАЯ СИСТЕМА ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ.....	400
Курбанова Р.Ш., Исмаилов М.И., Рагимов Р.М., Абдуллаева Н.М. РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕЧЕБНЫХ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ С НАНОПОКРЫТИЕМ (ПОБЕДИТЕЛЬ)	404
Кухмазова З.М., Абдулагатов И.М., Рагимов Р.М., Абдуллаева Н.М. РАЗРАБОТКА ФУНКЦИОналиЗИРОВАННЫХ ФИЛЬТРОВ ДЛЯ ИВЛ АППАРАТОВ И ДРУГИХ ВОЗДУХООЧИСТИТЕЛЬНЫХ УСТРОЙСТВ С ВЫСОКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ	408
Куценко И.И., Боровиков И.О., Магай А.С. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕ- НИЯ МЕТОДОМ МИКРОВОЛНОВОЙ РАДИОТЕРМОМЕТРИИ	413
Листовская Е.М., Артемьева К.А., Аббасов Р.Б., Буров А.Ю. МЕТОД ВЫБОРА В СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ: СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ АРТЕРИЙ ИНФРА- ИНГВИНАЛЬНОГО СЕГМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬ- НОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	431
Лочехина Е.Б. ВЛИЯНИЕ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ СБАЛАНСИРОВАННОЙ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ НА СКРЫТОЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ И ХЛОРЕМИЮ ПРИ АБДОМИНАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ВЫСОКОГО РИСКА. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО ВЫЯВ- ЛЕНИЯ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ	436

Мальчикова Д.В., Овчинников П.А. РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО МНОГОКОМПОНЕНТНОГО АУГМЕНТАТА ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	441
Махмудова О.А. ИЗУЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И РАЗРАБОТКА МЕР ПО ИХ МИНИМИЗАЦИИ.....	451
Михайлова В.И., Понятовская А.П. БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛЕТОЧНЫЙ ПРОДУКТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМБАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	457
Моисеев Д.А., Румянцев В.А. НОВАЯ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ТАРГЕТНОЙ НАНОИМПРЕГНАЦИИ И ГАЛЬВАНОФОРЕТИЧЕСКОГО ОЧИЩЕНИЯ ДЕНТИНА КОРНЯ ЗУБА	462
Молодцова И.А., Цкипуришвили В.Ю., Подтёлкова М.В. ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО СТРЕССА У МЕДРАБОТНИКОВ ПОЛИКЛИНИК ГОРОДА ВОЛГОГРАД.....	475
Муханов М.Л., Дутов В.С., Тумаков Д.Ю. УСКОРЕНИЕ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО АУТОРЕГЕНЕРАТА	479
Никифорова Е.Б., Бурлакова В.В., Профатилова М.В. РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА.....	489
Никифорова Е.Б., Шарпило Е.А. РАЗРАБОТКА КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА КОМБИНИРОВАННОГО СИРОПА НА ОСНОВЕ ПЛОДОВ ШИПОВНИКА И ПЛОДОВ ЗИЗИФУСА.....	496
Николаев Е.И., Николаева Н.А. ИНТЕРНЕТ-ЦЕНТРЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ РЕШЕНИЙ ПАЦИЕНТОВ И ВРАЧЕЙ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ.....	504
Николаева Л.Л., Колпаксиди А.П. СОЗДАНИЕ ИННОВАЦИОННОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ИЗ КЛАССА ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛОКАРБАЗОЛА, ИНГИБИТОР ТОПОИЗОМЕРАЗЫ.....	513
Новикова Е.К., Ароян М.В., Иванова А.В. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ	519
Овсянкина Н.В., Мережкина Д.В., Ибрагимова У.М., Коротков К.Б. ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ВОДОРОДНОГО ОБМЕННИКА 1 ИЗОФОРМЫ — НОВОЕ РЕШЕНИЕ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА И ЛЕГКИХ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ COVID-19	547

Олексик В.С., Борзенко Е.С., Ходус С.В., Шульга А.С., Кучер А.В. Солонин А. П. ПРОЕКТ #NEUROСНЕБУРАШКА.....	561
Панченко Е.П., Кривошеева Е.Н., Хакимова М.Б., Баулина Н.М., Киселев И.С. ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ	566
Паршина А.Ю., Гюрджян Э.С., Коноваленко В.А., Спицына А.И., Тишина А.О., Кондраков З.А., Ведяева Е.С. ПРОЕКТ «HEALTHY HEART».....	577
Перепелевский А.Н., Виноходов И.В., Кичигина О.С., Сумина О.Е. КОАКСИАЛЬНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ БИОПСИЙНЫХ ИГЛ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ БИОПСИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ И ПРИКОРНЕВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКОГО ПОД КОНТРОЛЕМ КТ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ РЕГИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ	583
Приходько Ю.С., Петров А.Ю., Кныш О.И., Васева Е.М. РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ РИАМИЛОВИРА (ТРИАЗАВИРИНА®).....	597
Ревичева В.В., Молодцова И.А. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ И ПЕРСПЕКТИВ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГЕЛЬМИНТОЗОВ.....	600
Рязанцева У.В. СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ ЭЭГ-МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	606
Семенова Е.А., Ефремова А.Ю., Шостка А.Г. РАЗРАБОТКА ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО СЕРВИСА ДЛЯ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МОНИТОРИНГА И АЛГОРИТМОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ГЛЮТЕН- АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	610
Семенова Е.А., Шостка А.Г., Ефремова А.Ю. РАЗРАБОТКА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ С УЧЕТОМ СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА	620
Семенова Ж.Б., Сенатов Ф.С., Салимон А.И., Маршинцев А.В., Островский С.Д., Плахотнюк Е.Д., Сизикова В.А. БИОКЕРАМИЧЕСКИЙ ИМПЛАНТАТ ДЛЯ ВОЗМЕЩЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ	631
Скрябин В.Ю., Брюн Е.А., Сычев Д.А., Застрожин М.С. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫМИ ТРАНКВИЛИЗАТОРАМИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ НА ОСНОВЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ, ФАРМАКОМЕТАБОЛОМНЫХ И ФАРМАКОТРАНСКРИПТОМНЫХ БИОМАРКЕРОВ.....	634

Скрябин Г.О., Чевкина Е.М., Комельков А.В., Еникеев А.Д., Галецкий С.А., Денисова Д.Д., Беляева А.А. ЭКЗОСОМЫ — НОВЫЙ ИСТОЧНИК МАРКЕРОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ.....	637
Скубак А.А., Косенко В.Г. КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ (ФАКТОРЫ) ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ (НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ, НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ) СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ СЕЛЬСКОЙ И ГОРОДСКОЙ МЕСТНОСТИ.....	648
Собченко А.С., Величкин А.В., Никаноров В.В., Фёдорова Ю.А. РАЗРАБОТКА МЕХАНИЧЕСКОГО ПРОТЕЗА СТОПЫ В ЭКОНОМ СЕГМЕНТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	653
Соколова Т.С., Мальчук В.Н. МИКРОБИОТА И ЕЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КАК НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	657
Сонин Д.Л., Королев Д.В., Постнов В.Н., Чебуркин Ю.В., Минасян С.М., Истомина М.С., Шульмейстер Г.А., Полозов А.С., Мухаметдинова Д.В., Наумов А.С., Капустина П.А. РАЗРАБОТКА СИСТЕМ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ В ЗОНУ ИНФАРКТА МИОКАРДА, СОДЕРЖАЩИХ ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА.....	662
Сулиманов Р.А., Черных А.С., Сулиманов Р.Р., Спасский Е.С., Толстоброва О.С. СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПИЩЕВОДА С ВНУТРИГРУДНЫМ ЭЗОФАГО-ГАСТРОАНАСТОМОЗОМ ПО ЛЬЮИСУ	676
Сухомлинова И.М., Бакулин И.Г. ОЦЕНКА ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОМ И ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19	682
Терентьев А.В., Даньков Я.Н., Климович О.А. ТАКТИКА ОКАЗАНИЯ ПРОФИЛЬНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В РЕГИОНАХ СО СРЕДНЕЙ ПЛОТНОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ	693
Терентьева О.А., Кондакова Ю.А. РАЗРАБОТКА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕНТАЛЬНЫХ ПЛЕНОК С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	709
Токарев А.Р., Малютин Е.А., Чернов М.П., Караваев Д.А., Бросалов А.С., Токарева С.В., Степина А.В. ОЦЕНКА КАРДИОРИСКА И СТРЕССА	723
Токарев А.Р., Малютин Е.А., Чернов М.П., Караваев Д.А., Бросалов А.С., Токарева С.В., Степина А.В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	725

Трифорова Е.И., Самойлова Ю.Г., Кошмелева М.В., Юн В.Э., Качанов Д.А., Матвеева М.В., Фомина С.В. ПРЕДИКТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ПЕРИОДА	730
Трофимова Т.Н., Вальков М.Ю., Крупина М.В. МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ МРТ У БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	744
Труханова Ю.А., Левшукова П.О. РАЗРАБОТКА НОВОГО ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОГО НЕОПИОИДНОГО АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО СРЕДСТВА	748
Устюжанина Д.В., Писоцкая Ю.В., Бурлуцкая А.В. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЙРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ	769
Федосенко С.В., Родионова Ю.О., Нестерович С.В., Зима А.П., Ганьжа О.А. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ И СЕПСИСА, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ТЕРАПИИ И РАЗВИТИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ЛЕЧЕБНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ.....	778
Филатова А.Ю. ИЗУЧЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ИММУНОТРОПНЫХ СВОЙСТВ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ БЫСТРОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ	784
Хайруллин А.Е., Гришин С.Н., Зиганшин А.У., Ефимова Д.В., Иванова Д.В. ПОИСК НОВЫХ ПОДХОДОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НА МОДЕЛИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА.....	793
Хомякова М.А. УСТРАНЕНИЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ ПРОБЕЛОВ В ВОПРОСАХ РЕГУЛИРОВАНИЯ ОТНОШЕНИЙ В СФЕРЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	798
Хорошунова Е.А., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Подчиненова Д.В. РАЗРАБОТКА РАННЕГО АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ САРКОПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	815
Цымбал А.А., Кондальская Ю.О. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ВОЛН ТЕРАГЕРЦЕВОГО ДИАПАЗОНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	824
Черных И.В., Острикова Т.О., Богомолов Н.Г. РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА, СОДЕРЖАЩЕГО А-СОЛАНИН, ИЗ КЛУБНЕЙ КАРТОФЕЛЯ КЛУБНЕНОСНОГО (S. TUBEROSUM, F. SOLANACEAE).....	831

Четвериков С.Ф., Бобровская Т.М. РЕЕСТР НАБОРОВ ДАННЫХ КАК ИНСТРУМЕНТ РАЗВИТИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ИНФРАСТРУКТУРЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛГОРИТМОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА.....	840
Шабалин С.Ю., Бабина О.С., Тарабановская А.О. КЛАСС УГЛУБЛЕННОГО ИЗУЧЕНИЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК «ШКОЛА БИОМЕДИЦИНЫ».....	850
Шереметьева М.А., Арзамасцева И.В. МИКРОБНО-ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ ТЕСТ ДЛЯ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА	853
Юзбекова А.А. РАЗРАБОТКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ УРЕТРАЛЬНЫХ КАТЕТЕРОВ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ.....	857
Яблуновский В.С., Арифов А.Е., Волна К.В., Медведева М., Радковская М.С. РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ «BIOMARKER», ГЛАВНЫЙ ФУНКЦИОНАЛ КОТОРОЙ ИНТЕРПРЕТИРОВАТЬ ЛАБОРАТОРНЫЕ АНАЛИЗЫ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ (ПАЦИЕНТА).....	862
Яцков И.А., Шадуро Д.В., Бублей К.В., Соловьёва Е.А. ПРИМЕНЕНИЕ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ, С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ.....	865
РАЗДЕЛ II. ЦИФРОВЫЕ РЕШЕНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ И IT-ТЕХНОЛОГИИ В ПОДДЕРЖКЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ	
Агиенко А.С., Цыганкова Д.П. КАРДИОПРОФИЛАКТИКА В КАРМАНЕ	876
Ачилова Д.А. «LOW-COST CLINIC».....	879
Боева Е.Д., Дьяконова С.Н. СИСТЕМА МОНИТОРИНГА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЛАДЕНЦА «CARE BABY MONITOR»	880
Гарифуллин Т.Ю., Авдеева М.В. РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕХАНИЗМОВ ПРОАКТИВНОГО ПОДХОДА В Г.САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ.....	884
Гарифуллин Т.Ю., Авдеева М.В. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ МЕГАПОЛИСА НА ОСНОВЕ БЕРЕЖЛИВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ.....	889

Горнова А.А. СОЗДАНИЕ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ С ЦЕЛЬЮ ОТСЛЕЖИВАНИЯ СОСТОЯНИЯ И РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА, АНАЛИЗА ДАННЫХ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЙ, РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКТИРОВКЕ РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА	893
Домнин И.А., Вальчук А.С. РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ДЛЯ САМОДИАГНОСТИКИ СТРЕССА	901
Егоров Н.А., Сидоров Н.С., Семина К.С. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА КОМПЬЮТЕРНОЙ АРТРОФОНОГРАФИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ КОЛЕННОГО СУСТАВА.....	906
Копосова Ю.С., Кучина А., Ткаченко Е., Кизирян Ж., Болотов А., Краснова Н., Сафонова А., Жияев В., Башлыкова Е., Матвеева И. ПРОЕКТ: ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ «ВРАЧИ РЯДОМ».....	910
Кравцова М.В. ПРОГРАММНЫЙ ПРОДУКТ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК	915
Маркин К.В., Темный А.В., Питковский Д.Д., Носов А.В., Хрыкин И.К., ПРАХЕЕВА Я.В. РАЗРАБОТКА ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ГИПНОТЕРАПИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА «ATARACHIA.GUT».....	926
Новиков А.А., Болотникова В.Д., Александрова Е.Н., Картушина И.А., Мирошин С.В. ПРОЕКТ «ПРОГРАММНО-АППАРАТНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИНУКЛЕАРНОГО ФАКТОРА»	932
Перепечаев С.С., Сасин А.Н., Танина Е.В., Верле Л.В. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОСОВОГО ДЫХАНИЯ СТУДЕНТОВ КАК НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ СИСТЕМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ВРАЧ- ПАЦИЕНТ»	938
Растокина Т.Н., Унгуряну Т.Н. МЕДИЦИНСКИЙ МЕТЕОПРОГНОЗ: АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ПОД КОНТРОЛЕМ	941
Родионова Н.П., Акимова О.В. ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ПОДДЕРЖАНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА.....	946
Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ МАКРОЛИДОВ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ГРИППА СО СТОРОНЫ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (ФАРМАКОГЕНЕТИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА)	950
Соболева О.М., Двойнина Е.В., Плохова А.Е. РАЗРАБОТКА ЦИФРОВОЙ СИСТЕМЫ ПОВЫШЕНИЯ ОНКОНАСТОРОЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ В РОССИИ	953

Сомов С.С., Чупахина Л.В. РАЗРАБОТКА САЙТА-ПЛАТФОРМЫ С ЦЕЛЬЮ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЕДИНОЙ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ И УЧЕТА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ГРАЖДАН РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ЕСКИД) И РАДИАЦИОННО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ПАСПОРТИЗАЦИИ ОРГАНИЗАЦИЙ И ТЕРРИТОРИЙ (РГП).....	961
Супрун И.В., Мелконян К.И. ПРИЛОЖЕНИЕ «ГОСЗДОРОВЬЕ» ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	965
Хабадзе З.С., Балашова М.Е. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	970
Хорунжая А.А. КОМПЛЕКСНЫЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПЛАТФОРМЫ В УПРАВЛЕНИИ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ СУБЪЕКТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЕТЕЙЛА	974
Чупрынин Г.П., Мелконян К.И. РАЗРАБОТКА ОНЛАЙН-СЕРВИСА «ЭЛЕКТРОННЫЙ ПРИВИВОЧНЫЙ СЕРТИФИКАТ» (ПОБЕДИТЕЛЬ).....	985
РАЗДЕЛ III. ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	
Айрапетов К.В. СОЮЗ 60+.....	991
Артюкова З.Р., Семенов Д.С. АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛГОРИТМОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА	992
Ковшин И.Г., Малышева Н.Э., Воробьева А.А., Кац А.В., Никитина А.С., Мирзахмедова С.Е., Никитина Н.Н. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАНЕЛИ «МИКРОБИОТА — СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ».....	1003
Ляхова У.А., Ляхов П.А. ВЫСОКОТОЧНЫЙ ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ГЕТЕРОГЕННЫХ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ	1006
МАТВЕЕВА И.В., КОЛОС О.А., ДРУЖИНИНА А.Р. ДОМАШНИЙ МИКРОРЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ЦЕНТР КАК ФОРМА ОРГАНИЗАЦИИ РАЗВИВАЮЩЕГО УХОДА ЗА ДЕТЬМИ С ТЯЖЕЛЫМИ МНОЖЕСТВЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В РАЗВИТИИ (ВКЛЮЧАЯ ОНКОЛОГИЮ) В ТОМ ЧИСЛЕ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ	1029

Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Толмачев И.В., Солдатов А.А., Вачадзе Т.Д., Каверина И.С., Лаптев Н.В., Лаптев В.В. ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ.....	1033
Мелконян К.И., Солоп Е.А. ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ПОБЕДИТЕЛЬ).....	1038
Пьянзова Т.В., Холодов А.А. СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСПЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ПОМОЩИ МОДЕЛИ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ	1042
Семенов Д.С., Сморгочкова А.К. ДИАГНОСТИКА САРКОПЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МЕГАПОЛИСЕ	1051
Шипигузова С.А., Пешиков О. РАЗВИТИЕ АМБИДЕКСТРИИ СРЕДИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА	1056
 РАЗДЕЛ IV. ЛУЧШИЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ ПО СОЗДАНИЮ УСЛОВИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОДДЕРЖКИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	
Авдеева В.А., Тарасенко В.В. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА	1064
Занина И.А., Гайтерова Е.И., Мишина М.Д., Яричина А.А. УНИЧТОЖЕНИЕ НЕИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО ИНТЕГРАЦИИ В РОССИЙСКУЮ ПРАКТИКУ	1068
Княсов И.А., Биктагирова Э.М., Вершинин А.В., Гамирова Р.Г., Нестерова А.И., Городец Е.А., Гайнетдинова А.Н., Журавлева М.Н., Ключарова А.Р., Мухамедтова Э.Р., Фейсханов А.К., Хазиева И.Ю., Латыфуллин Р.Р., Альмухаметов А.А., Демьянов С.Л., Филькин Р.В. НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ПРЕЦИЗИОННОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ (ПЛОЩАДКА ДЛЯ ТРАНСФЕРА БИОМЕДИЦИНСКИХ НАУЧНО- КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ) (ПОБЕДИТЕЛЬ).....	1073
Кнутарева А.С., Орлов А.С. РАЗРАБОТКА ОРГАНИЗАЦИОННО-УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПРЕОДОЛЕНИЕ ИМПОРТОЗАВИСИМОСТИ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ.....	1090

Онищенко К.М., Пешиков О.В. ОРГАНИЗАЦИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ И УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПО ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ КАК ВАЖНЫЙ ЭТАП ПАТРИОТИЧЕСКОГО ВОСПИТАНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТОВ	1100
Рогачева Е.В., Коробова З.Р., Скворода В.В. НАУКА В БОЛЬШОМ ГОРОДЕ	1110
Чернов В.А., Белокопытова О.В., Магомедов А.Г., Молодцова И.А. ЗДРАВСТВУЙ МЕДПРОФ!	1116
Шариков А.К., Нестерова Н.В., Нестерова О.В. СПОСОБСТВУЕТ ЛИ КОРОТКИЙ ДНЕВНОЙ СОН (10-30 МИН) ПРИ НЕДОСТАТОЧНОМ НОЧНОМ СНЕ (6,0-6,5Ч И МЕНЕЕ) БОЛЕЕ ПРОДУКТИВНОМУ ОБУЧЕНИЮ ПОДРОСТКОВ В ШКОЛЕ?	1121
Шишова А.А., Пиняева А.Н., Ивин Ю.Ю., Ковпак А.А. ПРОГРАММА ПО ПОДГОТОВКЕ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ КАДРОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ И ПРОИЗВОДСТВА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	1136
 РАЗДЕЛ V. ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В МЕДИЦИНЕ	
Богачева Н.В., Жукова Э.К., Тунева Н.А. РАЗРАБОТКА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИИМПЛАНТИТА	1140
Варпетян А.М., Самаукина А.М. НОВЫЙ СПОСОБ РЕПАРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ	1144
Маль Г.С., Смахтин М.Ю., Смахтина А.М. РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПЕПТИДЭРГИЧЕСКИХ СТИМУЛЯТОРОВ РАНОЗАЖИВЛЕНИЯ.....	1146
Товпекко Д.В., Калюжная Л.И. РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО БЕСКЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА ИЗ ПРОВИЗОРНЫХ ОРГАНОВ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЗАЖИВЛЕНИЯ ГЛУБОКИХ РАН (ПОБЕДИТЕЛЬ)	1151



МЕДИЦИНА
МОЛОДАЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА
«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

**ПРОРЫВНЫЕ ИДЕИ В РАЗВИТИИ
МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКИ В РЕШЕНИЯХ МОЛОДЫХ
УЧЕНЫХ И ПРОЕКТНЫХ КОМАНД**

I



РАЗРАБОТКА ЭКСПРЕСС-ТЕСТА ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Организация: ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

Проектная команда: Агафонова М.А.¹, Туровина Е.Ф.²

- 1. Старший преподаватель кафедры медицинской профилактики и реабилитации*
- 2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедры медицинской профилактики и реабилитации*

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОЕКТА

На сегодняшний день инсульт входит в число наиболее распространенных факторов инвалидизации и смертности. В России ежегодно случается около 450000 инсультов. Специалисты всего мира, которые работают с инсультами сталкиваются с проблемами диагностики. Диагностические лабораторные тесты (экспресс-тест) нужны не только для того, чтобы уверенно дифференцировать патологические состояния, имитирующие инсульт, но и для того, чтобы дифференцировать ишемический инсульт от геморрагического в случаях, когда нейровизуализация недоступна. Ранее выявление острого ишемического повреждения головного мозга очень важно, так как методы реваскуляризации чувствительны ко времени: в настоящее время ограничено 4,5 часами для внутривенного тромболизиса и 24 часами для эндоваскулярных вмешательств.

Нами проанализировано большое количество научных публикаций за последние 5 лет со всего мира, для включения в систематический обзор отобрано 8 клинических испытаний. Целью которого является определение биомаркера, который точен, приемлем для пациента, легко интерпретируется врачом, имеет высокую чувствительность и специфичность. Биомаркеры — это объективные индикаторы, которые используются для оценки нормальных и патологических процессов. Многие биомаркеры уже используются в клинической практике (высокочувствительные тропонины для диагностики инфаркта миокарда, д-димер информативен для диагностики ТЭЛА и др.). Таким образом, биомаркеры в крови можно использовать в качестве индикаторов начала инсульта. Однако на сегодняшний день не существует доступных биомаркеров, которые используются для диагностики и лечения инсульта в повседневной практике.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

До настоящего времени не было предоставлено лабораторных методов диагностики ишемического инсульта.

Планируется создание экспресс-теста, в виде тест-полосок для экстренного определения в крови уровня ключевого маркера острого ишемического повреждения головного мозга: нейротрофического фактора головного мозга (BDNF — brain-derived neurotrophic factor).

Нейроны являются основным источником нейротрофических факторов. Патологические состояния стимулируют дополнительный синтез BDNF из периферических клеток крови для компенсации его недостатка. Последние исследования показали, что концентрация BDNF коррелирует со степенью поражения белого вещества головного мозга. Оптимальный уровень сывороточного BDNF как индикатор инсульта составлял 7,5 нг/мл, что давало чувствительность 100% и специфичность 92%.

Планируемые принцип измерения биомаркера — высокоспецифическая иммунохроматографическая реакция.

Исследуемый материал — цельная венозная кровь, сыворотка, плазма.

Объем пробы около 80 мкл. Время исследования — не более 15 минут с момента взятия образца. Хранение тест-полосок — температурный режим 2-30 градусов по Цельсию.

В наборе с тестом должны быть: герметично запечатанная в упаковке тестовая кассета и тестовая полоска, пипетка для одноразового применения, скарификатор для прокалывания пальца, раствор буфера в пузырьке, инструкция к применению (оценка теста строго по инструкции).

На поверхности тест-кассеты будут располагаться меченые антитела. При добавлении на их поверхность капли крови с высоким содержанием BDNF антитела образуют комплекс и сразу вступают в реакцию — тест-полоска реагирует и окрашивается в красный цвет.

Количество тестов в упаковке — 20 тест-полосок.

Особых указаний для транспортировки на данный момент — не имеется.

Нашей командой проведен анализ имеющихся аналогов. Прямых аналогов не существует. Непрямыми аналогами являются:

1. Компьютерная томография (КТ) головного мозга

Минусы данного аналога: до сих пор не является достаточно доступным методом диагностики, первые 2-3 суток может не выявлять ишемические повреждения головного мозга;

2. КТ-перфузия головного мозга + ангиография сосудов головного мозга: малодоступный метод диагностики — мало сосудистых центров, которые имеют в своем арсенале необходимое оборудование, необходима высокая квалификация медицинского персонала, выполняющего данные исследования, дорогостоящий метод исследования, возможна аллергическая реакция пациентов на вводимое контрастное вещество.

3. МРТ головного мозга: недостаточная доступность метода диагностики — далеко не во всех больницах имеется аппарат МРТ, дорогостоящий метод исследования, в первые часы после острой ишемии не всегда возможно ее определение, возможна боязнь замкнутого пространства (клаустрофобия) у пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждый пациент с ишемическим инсультом нуждается в индивидуальном подходе с выбором оптимальных режимов лечения, реабилитации, ухода и вторичной профилактики. В то же время существуют диагностические и терапевтические мероприятия, которые можно и нужно стандартизировать.

Обращает на себя внимание, что методы нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) могут помочь в дифференциации инсульта, однако они бывают недоступны и/или неинформативны в первые часы сосудистой катастрофы.

Существующая проблема ограничения средств для лечения ишемического инсульта и точная идентификация таких пациентов занимает центральное место в экономически эффективном использовании ресурсов.

Биомаркеры крови могут иметь важную роль в данном случае. Они позволяют понять патогенетические механизмы основных биологических процессов, происходящие во время церебральной ишемии.

Отмечается сложность патогенеза ишемического инсульта и наличие гематоэнцефалического барьера, который ограничивает попадание специфических для мозга маркеров в общий кровоток. Это, на данный момент, является самой трудной задачей для внедрения в клиническую практику.

Существуют различные биомаркеры, которые затрагивают различные аспекты ишемического инсульта (тромбообразование, окислительный стресс, воспаление). Значительное внимание уделяется потенциальной роли биомаркеров в различных клинических ситуациях: помощь в диагностике ишемического инсульта и отличие его от патологических состояний, которые могут имитировать клинику инсульта, предотвращение риска геморрагической трансформации, выявление лиц с риском раннего неврологического ухудшения, оценка риска инсульта в популяции. Нельзя не отметить важность того, что в условиях догоспитальной помощи при клинике инсульта эти биомаркеры могут быть использованы для сортировки пациентов, для выбора в назначении окончательного реперфузионного лечения.

Изучение роли биомаркеров ишемического инсульта необходимо для улучшения принятия клинических решений.

В настоящее время данная проблема мало изучена и требует дальнейших исследований. С помощью экспресс-теста (тест-полосок) будет возможна ранняя диагностика ишемического инсульта (аналогично тому, как это делается при диагностике инфаркта миокарда).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Clinical usefulness of brain-derived neurotrophic factor and visinin-like protein-1 in early diagnostic tests for acute stroke. / Abdullah Algin, M. Ozgur Erdogan, Irfan Aydin, M. Kaan Poyraz, Mehmet Sirik. // American Journal of Emergency Medicine. 2019. №37(11). С. 2051-2054.
2. Joseph Kamtchum-Tatuene, Glen C. Jickling. Blood Biomarkers for Stroke Diagnosis and Management// NeuroMolecular Medicine. 2019. №21(4). С. 344-368

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К НЕПРЕРЫВНОМУ КАРДИОМОНИТОРИНГУ У ПАЦИЕНТОВ ВО ВРЕМЯ ХИМИОТЕРАПИИ

**Организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»**

Проектная команда: Акилджонов Ф.Р.¹

1. Врач-кардиолог клинико-диагностического отделения

ВВЕДЕНИЕ

Выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе значительно увеличилась за последние тридцать лет, отчасти благодаря открытию новых терапевтических мишеней для химиотерапии и ранней верификации клинического диагноза. Недавние достижения в области таргетной химиотерапии привели к улучшению исходов у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) и снижению общей смертности. В 25% случаев при РМЖ наблюдается избыточная экспрессия человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) на клеточной поверхности тирозинкиназного рецептора. У пациентов с HER2+ РМЖ зарегистрирована наиболее агрессивная форма заболевания, ассоциированная с более высоким риском рецидива и смертности [1]. Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) используется для уменьшения степени инвазии и процессов диссеминации в организме у онкологических пациентов. В крупных рандомизированных исследованиях было выявлено, что добавление неоадьювантной терапии увеличивает полный патологический ответ на ранней стадии HER2+ РМЖ [2 — 3]. Кардиотоксичность является наиболее распространенным побочным эффектом, связанным с НАХТ, и характеризуется систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), клинически проявляющийся сердечной недостаточностью (СН), а также развитием желудочковых нарушений ритма сердца. Кардиотоксичность является важным фактором повышенного риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Частота кардиотоксичности, ассоциированной с химиотерапией (КАХ) составляет около 36%, при этом 6% имеют клинически выраженную кардиотоксичность и 18% — субклинические проявления кардиотоксичности [4]. Несмотря на противоопухолевое действие, НАХТ связаны с дозозависимой, потенциально обратимой кардиотоксичностью, определяемой как снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на десять процентных пунктов до <53% [5]. Валидированными маркерами субклинической кардиотоксичности являются снижение ФВ ЛЖ, ухудшение продольной деформации миокарда (GLS) или повышение уровня сывороточных биомаркеров. Традиционный подход с помощью оценки серийной эхокардиографии выявляет значительные изменения ФВ ЛЖ и обеспечивает ограниченную прогностическую чувствительность и специфичность при непрерывном кардиомониторинге. Алгоритмы оценки состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), предложенные в мировой литературе, включают оценку ФВ ЛЖ, тканевую доплерографию и определение уровней сывороточных биомаркеров [6 — 7]. Однако применение данного подхода в клинической рутинной практике ограничено из-за низкой экономической эффективности и осведомленности врачей. Целью данного исследования является комплексная оценка показателей качества жизни, систолической и диастолической функции, деформации, тканевой

гармоники миокарда и уровней кардиоспецифических биомаркеров в качестве инструмента прогнозирования и стратификация риска КАХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены 72 пациентки с подтвержденным диагнозом рака молочной железы во время проведения НАХТ, которым проведена комплексная оценка сердечно-сосудистой системы (ССС) в «Национальном медицинском исследовательском центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», в качестве непрерывного кардиомониторинга в период с марта 2021 года по февраль 2022 год, средний возраст всех пациенток составил $47,9 \pm 11,9$ года, стадии опухолевого процесса варьировали между I и IV. Клинические методы исследования включали в себя сбор клиничко-anamnestических данных: проводилась оценка симптомов, таких как утомление, тошнота/рвота, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, одышка. Эхокардиографическая оценка: исследования проводились на эхокардиографическом аппарате iE33 (Philips Medical Systems, Андовер, Массачусетс, США; от 1 до 5 МГц). Измерения проводились в течение 3 последовательных сердечных циклов. Всем пациентам проводилась 2D и M-режимы эхокардиографии, импульсно-волновая доплерография для определения скорости кровотока через митральный клапан и ТД для правого и левого желудочков в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографистов (ASE). Параметры систолической функции ЛЖ включали индексированный конечно-систолический объем (иКСО), индексированный конечно-диастолический объем (иКДО), ФВ ЛЖ по методу Симпсона и индекс Tei. Сегментарная сократимость миокарда анализировалась с помощью вычисления индекса нарушения сегментарной сократимости (ИНСС). Также рассчитывали коэффициент жесткости (КЖ) по формуле $KJ = 70/(DT-20)$, где DT является временем замедления скорости E. Для измерения индекса Tei ЛЖ по записи скорости митрального притока определяли время изоволюметрического расслабления, время изоволюметрического напряжения и время выброса (соответственно IVRT, IVRC, ET) и рассчитывали по формуле $(IVRT+IVRC)/ET$. Для измерения индекса времени все доплеровские записи были получены в соответствии с критериями руководящих принципов количественной оценки ASE. Скорости движения митрального кольца измерялись по 4-м точкам с использованием импульсно-волновой ТД. Согласно клиническим рекомендациям ASE была оценена диастолическая функция ЛЖ. Продольная пиковая диастолическая деформация ЛЖ в четырехкамерной проекции была проанализирована с помощью рабочей станции Qlab (Philips Qlab, версия 10.5, CMQ; Philips Healthcare, Ботелл, Вашингтон, США). Все измерения проведены по каждому параметру на основе 3-х расчетов и предоставлены их средние значения. Были анализированы показатели деформации (St) и скорость деформации (SR). Деформационные показатели ЛП в четырехкамерной проекции была проанализирована также с помощью рабочей станции Qlab. Рассчитанными параметрами были позитивный и негативный глобальный Strain ЛП (GSA+ и GSA-), ранне-диастолический и поздне-диастолический глобальный Strain Rate (GSRE и GSRL). Также проводился анализ сывороточных уровней кардиоспецифических биомаркеров, таких как мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) и белок ST-2 (стимулирующий фактор роста). Кровь натощак использовали для определения уровня растворимого ST-2 и NT-proBNP до проведения НАХТ, на промежуточном и конечном этапе. Уровень растворимого ST-2 измеряли с использованием метода ELISA (R/D Systems, Миннеаполис, Миннесота) и NT-proBNP с использованием метода электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Elecsys proBNP, Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана) в соответствии с инструкциями производителя.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на добровольное участие в обследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом «Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Статистический анализ: осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 и в программе Excel Microsoft. Результаты представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение, медианы. После определения нормальности распределения по Колмогорову-Смирнову, индексам Лиллиефорса и Шапиро-Уилка, статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна-Уитни, Фишера для непараметрических переменных, критерия Стьюдента для параметрических переменных, расчета коэффициента соответствия χ^2 , отношения шансов и относительного риска. Показатели считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика систолической функции, диастолической функции, деформации.

После окончания НАХТ динамика концентрации биомаркеров — свидетелей неблагоприятного влияния на миокард химиотерапии показано на рисунке 1.

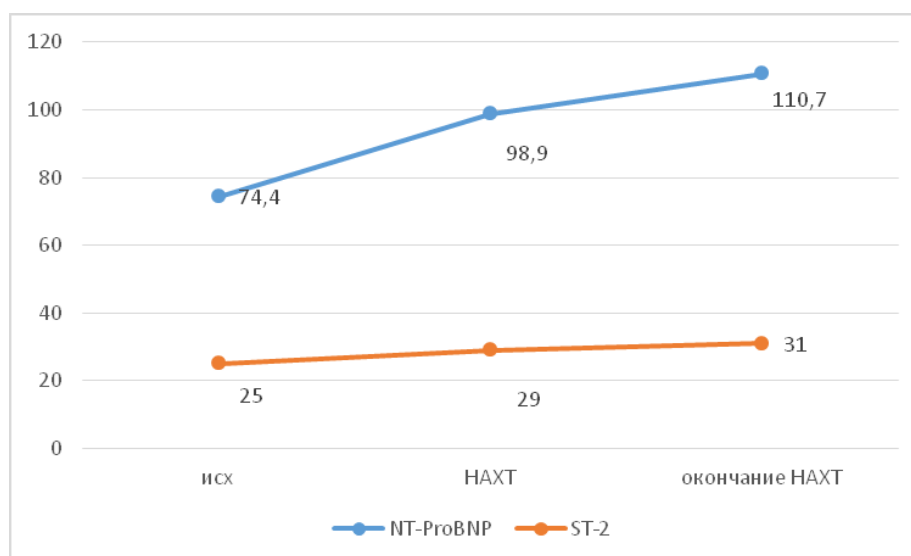


Рисунок 1 — Динамика изменений концентрации биомаркеров NT-ProBNP и ST-2

Как видно из рисунка, уровень содержания обоих маркеров начинает увеличиваться уже во время проведения НАХТ с последующим увеличением после окончания терапии. Так, NT-ProBNP с $74,4 \pm 25$ пг/мл увеличилось до $98,9 \pm 22$ пг/мл на промежуточном этапе ($p=0,00001$) и до $110,7 \pm 21$ пг/мл на конечном этапе ($p=0,00001$). ST-2 увеличилось с $25 \pm 4,5$ нг/мл до 29 ± 3 нг/мл ($p=0,00001$) и 31 ± 3 нг/мл ($p=0,00001$). По степени изменения чувствительность NT-ProBNP оказалась выше, чем ST-2: степень увеличения на промежуточном этапе составило 33% и 16% соответственно, а на конечном этапе — 48% и 24%.

У части пациентов (24%) на конечном этапе обследования уровень NT-ProBNP имел патологические значения и превышал 124 пг/мл. У остальных 76% пациенток изменения NT-ProBNP не превышали данный уровень. Для определения разницы по другим показателям все женщины были разделены на 2 группы — 1 группа (17 ж) с патологическим повышением

NT-ProBNP при НАХТ и 2 группа — 54 женщин без патологического повышения уровня NT-ProBNP. Nt-pro-BNP исходно в 1 гр составила $76,8 \pm 23,8$ пг/мл, а во 2 гр $-74,2 \pm 25$ пг/мл ($p=0,7$), между группами разницы в исходном состоянии не выявлено. После окончания НАХТ уровень Nt-pro-BNP возросло в 1 группе до $138,1 \pm 12,5$ пг/мл ($p=0,00001$ по сравнению с исходом), во 2 группе — до $102 \pm 16,4$ пг/мл ($p=0,00001$ по сравнению с исходом). Разница между группами была значимой ($p=0,00001$). По содержанию маркера ST-2 разницы между группами не выявлено ни до, ни после НАХТ ($p=0,2$ и $p=0,9$), но в каждой группе увеличение данного маркера было существенным (1гр: исх $-23,4 \pm 4,2$ пг/мл и после НАХТ — $31,5 \pm 2,5$ пг/мл, $p=0,0001$; во 2 группе — соответственно $25,5 \pm 4,5$ пг/мл и $31,4 \pm 3,4$ пг/мл, $p=0,00001$). В таблице 1 представлены результаты обследования данных двух групп больных.

Таблица 1 — Систолическая функция ЛЖ у больных с и без патологического повышения NT-ProBNP при НАХТ

		Исходно	Конечный этап	Ри-к
КСО	1гр	$34,1 \pm 8,4$	$38,4 \pm 9,9$	0,2
	2 гр	$34,3 \pm 8$	$38,4 \pm 11$	0,02
P1-2		1,0	1,0	
КДО	1гр	$88,5 \pm 20,1$	$80,5 \pm 20$	0,25
	2 гр	86 ± 16	83 ± 16	0,3
P1-2		0,5	0,5	
ФВ	1гр	$61,2 \pm 3,6$	$54,7 \pm 2,1$	0,00001
	2 гр	$60,1 \pm 3,7$	$56,1 \pm 3,1$	0,00001
P1-2		0,2	0,08	
ИНСС	1гр	$1,0 \pm 0$	$1,18 \pm 0,2$	0,0008
	2 гр	$1,0 \pm 0$	$1,19 \pm 0,2$	0,00001
P1-2		1,0	0,8	

Изменения КСО было существенным только во 2 группе, разницы между группами исходно и после НАХТ не выявлено. КДО в обеих группах существенно не изменялась. По-другому обстоит дело с ФВ ЛЖ — которая в 1 группе снижается на 11%, а во 2 группе всего лишь на 6%, но тем не менее значимо. Разница между группами была недостоверной. Индекс нарушения сегментарной сократимости также между группами не различалась исходно и после НАХТ. Но ухудшение сократимости было существенным у всех больных.

Таблица 2 — Диастолическая функция левого желудочка у больных двух групп до и после НАХТ

		Исходно	Конечный этап	Ри-к
ОЛП мл/м ²	1гр	$32,7 \pm 12,7$	$42,6 \pm 12,7$	0,02
	2 гр	$36,4 \pm 13$	$46,3 \pm 13,2$	0,0002
P1-2		0,3	0,3	
V ТК см/сек	1гр	$230,3 \pm 22,8$	$244,8 \pm 28,5$	0,1
	2 гр	$230,8 \pm 28,6$	$241,6 \pm 41,6$	0,11
P1-2		0,9	0,76	

		Исходно	Конечный этап	Ри-к
e' laterale, см/сек	1 гр	12,6±3,1	10,7±2,2	0,04
	2 гр	12,3±3,3	11,5±2,7	0,17
P1-2		0,74	0,27	
e' septale, см/сек	1 гр	9,9±2,1	8,9±1,9	0,15
	2 гр	9,6±2,8	9,8±2,2	0,2
P1-2		0,68	0,13	
E/e'	1 гр	7,0±1,5	7,2±1,4	0,69
	2 гр	7,0±1,3	6,5±1,8	0,1
P1-2		1,0	0,14	
E/A	1 гр	1,2±0,2	0,7±0,1	0,00001
	2 гр	1,15±0,4	0,7±0,2	0,04
P1-2		0,62	1,0	
IVRT, мсек	1 гр	94±11	97±14	0,4
	2 гр	91±16	98±13	0,01
P1-2		0,47	0,33	
КЖ	1 гр	0,55±0,17	0,62±0,2	0,27
	2 гр	0,54±0,14	0,59±0,11	0,04
P1-2		0,8	0,4	
ФСН, %	1 гр	0,6±0,06	0,4±0,06	0,00001
	2 гр	0,58±0,06	0,52±0,02	0,00001
P1-2		0,2	0,00001	

Как видно из таблицы 2 диастолическая функция ЛЖ страдает на фоне приема НАХТ, основные показатели, увеличившиеся после НАХТ, оказались объемы левого предсердия в обеих группах, отношение E/A и фракция систолического наполнения. Ранняя диастолическая скорость по боковой стенке достоверно уменьшалась только в группе с чрезмерным повышением NT-pro-BNP после НАХТ. По остальным показателям имелась тенденция ухудшения диастолической функции. Разница между группами имела место только по ФСН после НАХТ.

В таблице 3 представлены результаты изменения показателей деформации миокарда левого желудочка и левого предсердия до и после неоадиювантной химиотерапии. Как видно из таблицы, деформация миокарда общая и деформация при различных позициях достоверно ухудшается после НАХТ в обеих группах.

Таблица 3. Динамика показателей деформации левого желудочка и левого предсердия до и после НАХТ

		Исходно	Конечный этап	Ри-к
S mean 3-х,%	1 гр	9,6±1	8,4±0,8	0,0005
	2 гр	10,3±1,5	9,2±1,1* (0,007)	0,00001
S mean 4-х,%	1 гр	10,6±1,1	9±1,2	0,0003
	2 гр	10,6±1,5	9,2±1,1	0,00001
S mean 2-х,%	1 гр	10,2±1,5	8,8±1,1	0,004
	2 гр	10,3±1,7	9,1±1,1	0,00001
S total,%	1 гр	10,1±1	8,8±0,9	0,0004

		Исходно	Конечный этап	Ри-к
	2 гр	10,4±1,3	9,1±0,9	0,00001
SR total, сек⁻¹	1гр	0,48±0,1	0,43±0,09	0,83
	2 гр	0,52±0,13	0,45±0,1	0,002
GSA+, %	1гр	11,1 ±2,9	10,2 ±2,5	0,33
	2 гр	11,1 ±2,7	9,8 ±1,8	0,004
GSR+, сек⁻¹	1гр	0,69 ±0,2	0,62 ±0,14	0,24
	2 гр	0,66 ±0,2	0,58 ±0,1	0,009
GSRE, сек⁻¹	1гр	0,84 ±0,3	0,69 ±0,15	0,07
	2 гр	0,78 ±0,2	0,67 ±0,2	0,005
GSRL, сек⁻¹	1гр	0,65 ±0,2	0,56 ±0,1	0,1
	2 гр	0,65 ±0,2	0,56 ±0,1	0,1

Примечание: * — достоверность между группами

У больных с меньшим ответом на НАХТ со стороны биомаркеров больше изменяются показатели деформации левого предсердия. Различий между группами не обнаружено.

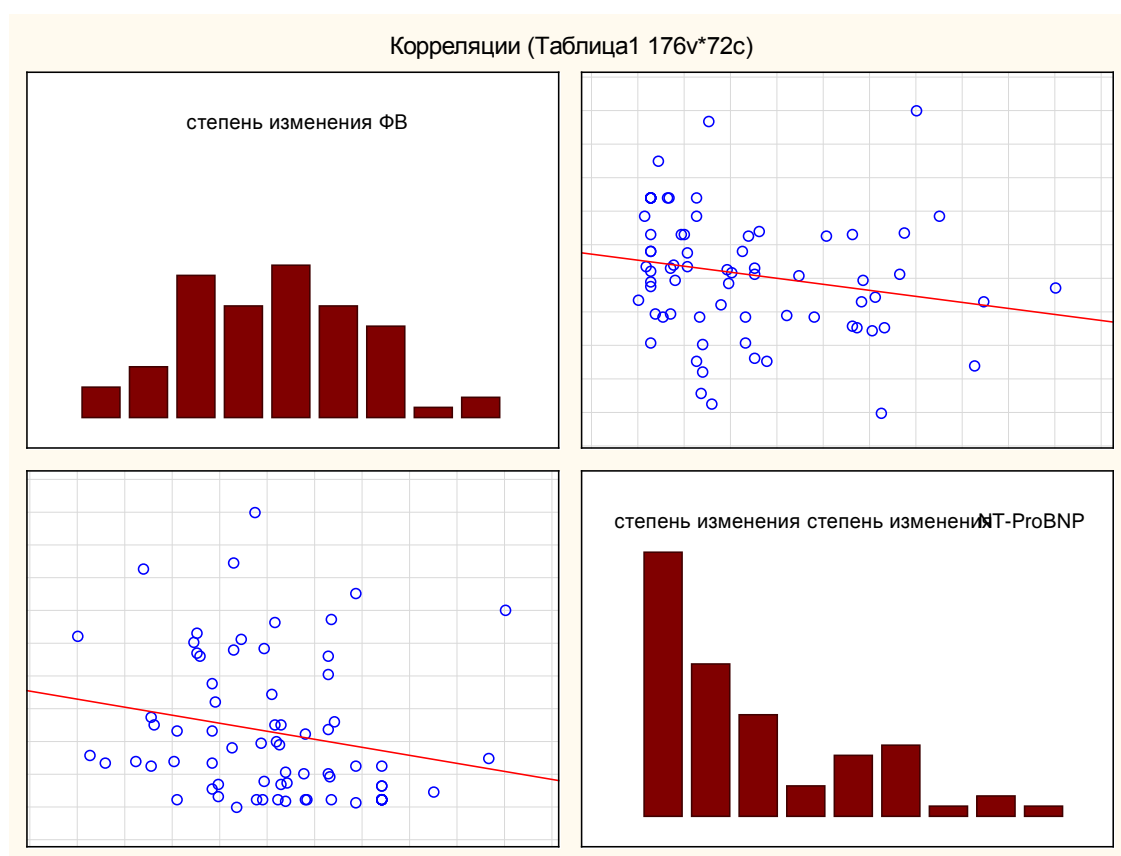


Рисунок 2 — Взаимосвязь степени изменения при НАХТ биомаркера NT-pro-BNP и степени изменения ФВ левого желудочка

Чем больше процент прироста NT-pro-BNP, тем больше ухудшение фракции выброса ЛЖ (Коэффициент Спирмана = -0,34, $p < 0,05$) (рисунок 2). Ухудшение по биомаркеру NT-pro-BNP более 10% имеет прогностическое значение выраженной кардиотоксичности НАХТ с $\chi^2=7,17$ $p=0,008$.

При множественной регрессии была получена модель, где сочетание нижеуказанных показателей имели статистическое значение.

Таблица 4 — Результаты множественной регрессии Итоги регрессии для зависимой переменной: ухудшение NT-proBNP (Таблица 1) R=, 84362186 R2=,71169785 Скоррект. R2= ,67806260 F(7,60)=21,159 p

	БЕТА	Ст.Ош. — БЕТА	В	Ст.Ош. — В	t(60)	p-знач.
Св.член			0,985730	0,292060	3,37510	0,001299
ΔNT-proBNP	-0,95797	0,243952	-0,534940	0,136225	-3,92689	0,000225
NT-proBNP после НАХТ	1,09748	0,141315	0,020439	0,002632	7,76622	0,000000
NTproBNP	-1,36334	0,230462	-0,022598	0,003820	-5,91567	0,000000
ΔSR4	-0,19557	0,073303	-0,446568	0,167379	-2,66800	0,009797
ΔФСН	0,30058	0,078166	0,973963	0,253280	3,84540	0,000294
DT после НАХТ	-0,27027	0,076508	-0,004169	0,001180	-3,53260	0,000798
Одышка после НАХТ	0,21025	0,073646	0,257255	0,090113	2,85482	0,005904

Степень изменения другого маркера ST-2 имела достоверные корреляционные связи со степенью изменения КСО, объема ЛП, общей продольной деформации, деформации и скорости деформации по 4-х и 2-х камерном исследовании, а также скорости деформации ЛП. Следует отметить, что величина коэффициента Спирмана не такая большая, тем не менее все они были статистически достоверны (таблица 5).

Таблица 5 — Корреляционная связь между степенью изменения ST2 и степенью изменения ЭхоКГ показателей

	Коэффициент Спирмана
Степень изменения КСО	0,24
Степень изменения объема ЛП	0,3
Степень изменения Stotal	-0,32
Степень изменения S4	-0,3
Степень изменения S2	-0,3
Степень изменения SR4	-0,24
Степень изменения SR2	-0,3
Степень изменения GSR+	0,32
Степень изменения GSRe	0,41
Степень изменения GSRI	0,28

Все 72 пациентки с РМЖ исходно до проведения НАХТ имели сохранную систолическую функцию ЛЖ. ФВ составила 60,4±3,7%, индексированные показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объемов были в норме, индекс Tei составил 0,54±0,19. Во время НАХТ на этапе промежуточного исследования отмечается увеличение индекса КСО (p=0,02 по сравнению с исходом), сразу после окончания курса НАХТ наблюдалось дальнейшее прогрессирование индекса КСО (p=0,006 по сравнению с исходным значением). Причем размеры ЛЖ в диастолу практически не изменялись. ФВ при промежуточном исследовании снизилась на 4,5% (p=0,00001) и после окончания НАХТ на 8,3% (p=0,00001). В тоже время индекс Tei существенно не менялась (таблица 6).

Таблица 6 — Показатели систолической функции ЛЖ исходно, во время и после НАХТ

N =72	Исходно	НАХТ	Окончание НАХТ	P ₁	P ₂	P ₃
иКСО	25,1±5,7	27,5±(7,1)	28,2±(7,6)	0,02	0,006	0,5
иКДО	63,4±(12,4)	61,8±(16,8)	60,6±(12,1)	0,51	0,17	0,62
ФВ	60,4±3,7	57,7±3,8	55,4±2,9	0,00001	0,00001	0,0001
Индекс Tei	0,54±(0,19)	0,55±(0,17)	0,57±(0,19)	0,7	0,34	0,5

В нашем исследовании мы оценили ранние изменения миокарда ЛЖ во время проведения НАХТ у пациенток с РМЖ. На основании наших результатов, принимая во внимание всю популяцию пациентов, НАХТ несомненно вызывает изменения систолической и диастолической функции, снижение скоростных показателей стенок и показателей деформации миокарда ЛЖ и ЛП, увеличение кардиоспецифических маркеров. Наиболее чувствительным и специфичным маркером субклинической дисфункции миокарда ЛЖ является показатели диастолической функции и деформации миокарда ЛЖ и ЛП, также уровень сывороточных биомаркеров — NT-proBNP и ST-2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Не решен вопрос комплексной оценки состояния ССС у пациентов, получающих химиотерапию. Кардиотоксичность может не проявляться в течение многих лет или даже десятилетий и протекать под маской субклинической дисфункции миокарда. Таким образом, данные пациенты должны находиться под непрерывным кардиомониторингом на протяжении всей жизни. Согласно документу ЕОК от 2016 года, кардиотоксичность определяется как снижение сократительной функции миокарда, характеризуемое снижением ФВ ЛЖ более чем на 10% до уровня менее 53% и должно быть подтверждено повторным исследованием спустя 3 недели после инициации химиотерапии [8 - 9]. С постепенным увеличением общей выживаемости онкологических больных сердечно-сосудистая токсичность, связанная с химио-/ лучевой терапией, привлекает все большее внимание врачей клиницистов. Кардиотоксичность НАХТ была впервые обнаружена у пациентов с метастатическим HER2+ РМЖ. Считается, что механизм кардиотоксичности связан с интерференцией кардиопротективных механизмов нейрегулина-1/HER. Ретроспективные исследования показывают значительно более высокие показатели кардиотоксичности, до 32–42%, среди пациентов, получающих НАХТ [10]. Текущие рекомендации по мониторингу за КАХ включают рутинную оценку ФВ ЛЖ во время и после химиотерапии, исходя из стратегий непрерывного кардиомониторинга, используемых в рандомизированных клинических исследованиях [11]. Потенциальные преимущества рутинного кардиологического наблюдения включают раннее выявление кардиотоксичности до развития клинических симптомов, что позволяет на ранней стадии инициировать медикаментозную терапию. Тем не менее, текущие практические рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) подтверждают, что на данный момент оптимальная частота кардиомониторинга остается неясной. Хотя пациентам, получающим НАХТ, рекомендуется непрерывный кардиомониторинг, во всех руководствах отмечается, что оптимальный интервал не определен [12]. Чрезмерный скрининг на кардиотоксичность также представляет потенциальный вред для пациентов, что несет определенную нагрузку на систему здравоохранения. Одной из возможных стратегий является адаптация режима кардиомониторинга на основе индивидуального риска кардиотоксичности, определяемого исход-

ными факторами сердечно-сосудистого риска. Исследовательскими группами по визуализации в кардиоонкологии ЕОК в сотрудничестве EACVI были оценены современные данные о роли визуализации сердечно-сосудистых заболеваний, включая трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), магнитно-резонансную томографию и компьютерную томографию до, во время и после химиотерапии [13]. Серийная оценка ФВ ЛЖ является наиболее точным параметром для рутинного мониторинга КАХ у онкологических пациентов. Динамику ФВ ЛЖ следует оценивать путем сравнения исходных и последующих значений. Cardinale D. с соавторами (2020) продемонстрировали, что ФВ ЛЖ является прогностическим маркером КАХ [14]. Хотя некоторые авторы подвергают сомнению роль ФВ ЛЖ из-за его низкой чувствительности и специфичности, Ogen O. с соавторами (2021) обнаружили, что сократительная способность миокарда ЛЖ значительно снизилась сразу после завершения курсов химиотерапии, а субклинические изменения миокарда присутствовали у большего числа пациентов [15]. Большинство этих данных свидетельствуют о поздних изменениях ФВ ЛЖ у пациентов, получавших химиотерапию. Wang L. в своем исследовании продемонстрировал, что значения ФВ ЛЖ до лечения были предикторами более позднего возникновения СН у пациентов, получавших таргетную терапию [16]. Прогностическая ценность и сроки серийных измерений ФВ ЛЖ во время химиотерапии для верификации и мониторинга КАХ остаются до конца не ясными. Совместные рекомендации ASE/EACVI по диастолической функции поддерживают проведение комплексной оценки диастолической функции ЛЖ у онкологических пациентов [17]. У пациентов с систолической дисфункцией часто наблюдается сопутствующая диастолическая дисфункция. В проспективных исследованиях сообщалось, что удлинение и снижение параметров диастолической функции предсказывало снижение ФВ ЛЖ более чем на 10% в течение 3 месяцев, а значительное увеличение индекса контрактильности миокарда сразу после введения НАХТ предсказывало неблагоприятные отдаленные результаты [18 — 19]. Клинические проявления правожелудочковой недостаточности крайне редки, но некоторые препараты, такие как антрациклин, циклофосфамид и 5-фторурацил, вызывают нарушение систолической и диастолической функции правого желудочка (ПЖ). Эхокардиографическая оценка правого желудочка у пациентов, получающих химиотерапию, должна включать следующие измерения: базальный диаметр и площадь, систолическую экскурсию в плоскости трикуспидального кольца, пик систолической скорости в трикуспидальном кольце по ТДИ и фракционное изменение площади. ТДИ является наиболее чувствительным маркером для раннего выявления дисфункции ПЖ. В последние несколько лет для более раннего выявления дисфункции миокарда были разработаны новые параметры оценки, такие как скорость деформации, что значительно повысило надежность и чувствительность трансторакальной ЭхоКГ. Недавние исследования были сосредоточены на выявлении ранних чувствительных маркеров субклинической дисфункции миокарда ЛЖ [20]. На данный момент ФВ ЛЖ не является чувствительным параметром для выявления кардиотоксичности, так как влияние условия нагрузки и ее изменения является наиболее частым во время химиотерапии (увеличение объема из-за внутривенного введения химиотерапии или сокращение объема из-за рвоты или диареи). Таким образом, важно использовать другие параметры, кроме ФВ ЛЖ, для ранней диагностики кардиотоксичности и выявления новых параметров, на которые не влияют условия нагрузки. Среди показателей функции миокарда GLS, определяемая с помощью эхокардиографии (метод «отслеживания пятен»), является наиболее изученным маркером и обеспечивает простую и количественную оценку глобальной систолической функции по длинной оси. Глобальная продольная деформация (GLS) с помощью спекл-трекинговой эхокардиографии (STE) является чувствительным маркером систолической функции ЛЖ и может верифицировать ранние изменения в морфофункциональной структуре миокарда.

Также была продемонстрирована прогностическая ценность GLS для последующей кардиотоксичности среди пациентов, получавших НАХТ. Negishi A. с соавторами показали, что изменение GLS от исходного уровня на 11% (95% ДИ 8,3–14,6%) являлся наиболее чувствительным предиктором КАХ [21]. В клинической практике GLS также может помочь согласовать значимость бессимптомных колебаний ФВ ЛЖ, возникающих при серийной визуализации. На основании рекомендаций ASE относительное снижение $GLS > 15\%$, отражает клинически значимое изменение систолической функции ЛЖ, которое требует раннюю профилактику КАХ [22]. Неопределенная чувствительность ФВ ЛЖ в оценке раннего нарушения систолической функции у пациентов с НАХТ, и разработка новых методов изучения деформации миокарда привели к увеличению количества исследований, направленных на определение чувствительности маркеров для оценки КАХ. Максимальная степень систолической деформации миокарда и ее пиковая скорость использовались на региональном и глобальном уровнях. Mele D. с соавторами провели одно из первых исследований с использованием 2D-STE в 2015 году и продемонстрировали, что данная методика чувствительна и специфична для субклинической дисфункции миокарда ЛЖ, ассоциированной с химиотерапией [23]. Исследования показали, что 2D STE более чувствительна, чем снижение ФВ ЛЖ, для ранней верификации субклинической дисфункции ЛЖ [24]. Также в наблюдательном исследовании было проанализирована серийная оценка ССС до и после химиотерапии путем сравнения GLS с ФВ ЛЖ. Было обнаружено, что GLS является наиболее чувствительным методом для выявления субклинического повреждения миокарда на ранних стадиях. GLS значительно снизился без какого-либо снижения ФВ ЛЖ [25]. Хорошая прогностическая ценность регионарной деформации также была отмечена в небольших исследованиях с более короткими периодами наблюдения. В совместном консенсусе ASE/EACVI был представлен практический подход к использованию GLS у пациентов, получающих химиотерапию, на основе большого количества данных для раннего выявления субклинической дисфункции миокарда ЛЖ [26]. Актуальность сывороточных биомаркеров за последние годы возросло значительно, согласно Рекомендациям ЕОК, измерение BNP 35 пг/мл и NT-proBNP 125 пг/мл в качестве порогового значения является важным критерием сердечной недостаточности [27]. Потенциальная привлекательность НП, как маркера кардиотоксичности, заключается в их способности демонстрировать субклиническую дисфункцию миокарда ЛЖ. В то время как для диагностики сердечной недостаточности известны пороговые значения данных маркеров, их точные значения при АХК все еще неизвестны. Недавний мета анализ восьми независимых исследований с участием 695 пациентов, получавших НАХТ, показал небольшую, но статистически значимую корреляцию между началом химиотерапии и окончание курса [28]. Lenihan D. с соавторами (2016) основное внимание в своих исследованиях уделили важности циркулирующих сердечных биомаркеров в диагностике кардиотоксичности у пациентов, получающих НАХТ [29]. Их результаты подтвердили достоверность серийных измерений BNP/NT-proBNP при прогнозировании КАХ. Комбинация оценки GLS с определением концентрации сердечных биомаркеров была предложена для повышения диагностической точности для раннего обнаружения кардиотоксичности. В частности, интеграция NT-proBNP и GLS потенциально полезна для выявления ранней субклинической дисфункции миокарда ЛЖ. Ранний скрининг и превентивная профилактика данной категории пациентов может улучшить результаты и замедлить прогрессирование КАХ при выборе стратегии ранней превентивной профилактики. У 22 (44%) пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP было обнаружено абсолютное снижение GLS до значений менее — 20% и 12 пациентов (24%) имели относительное снижение $GLS > 15\%$ [30 — 31]. Растущее количество данных подтверждает сильную прогностическую ценность ST2 при сердечно-сосудистых заболеваниях. Измерения sST2 является сильным прогностическим биомаркером,

который предоставляет независимую и дополнительную информацию у пациентов с СН. ST2 (Growth STimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2) является членом суперсемейства рецепторов интерлейкина (IL)-1, который существует в двух формах: трансмембранный рецептор (ST2L) и растворимый (sST2). Соответственно, сывороточные уровни ST2 сильно коррелируют с уровнем в крови натрийуретических пептидов. В рекомендациях Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации (АНА / ACC) от 2013 года по лечению СН впервые были даны рекомендации по исследованию биомаркеров, таких как ST2 и галектин-3, как при острой, так и при хронической СН [32]. Они предоставляют рекомендации класса IIb и признают прогностическую ценность ST2 как предиктора смертности и повторных госпитализаций по поводу СН. В клинической практике уровень ST2 преимущественно используется для прогнозирования смертности после раннего острого инфаркта миокарда или декомпенсированной сердечной недостаточности, поскольку исходный уровень ST2 повышен из-за растяжения миокарда, вызванного перегрузкой объема желудочков. Оптимальное ведение пациентов с риском КАХ включает контроль сердечно-сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, и рутинный кардиомониторинг во время НАХТ. Хотя ранее были идентифицированы некоторые клинические факторы риска кардиотоксичности, необходимо преобразовать эти данные в валидированный инструмент оценки риска. На основе долгосрочного наблюдения за исследованием Romond E. с соавторами (2016) предложили шкалу риска, основанную на возрасте и исходной ФВ ЛЖ, для прогнозирования риска кардиотоксичности. Несмотря на эти усилия, одни только клинические факторы не могут выявить всех пациентов, которые входят в группу риска [33]. Данная изменчивость предполагает, что генетические факторы могут играть роль в индивидуальной восприимчивости к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам химиотерапии, направленной на HER2. После разработки точный инструмент прогнозирования риска может использоваться для принятия решений об оптимальной частоте кардиомониторинга, потенциальной пользе профилактических кардиопротекторных препаратов или для выявления пациентов, которым следует получать альтернативные схемы лечения рака, связанные с более низким риском кардиотоксичности. Химиотерапевтические агенты вызывают бессимптомные изменения систолической и диастолической функции сердца. Эти изменения были показаны с помощью двухмерной эхокардиографии со стандартным доплеровским и импульсным ТД. Значительные изменения систолической и диастолической функции сердца произошли через 3 и 6 месяцев после начала химиотерапии, но эти изменения были более выражены для большинства измерений ТД по сравнению со стандартной эхокардиографией. Значительное снижение эхокардиографических параметров тканевой и стандартной доплерографии наблюдалось в период непрерывного кардиомониторинга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для улучшения отдаленных результатов и качества жизни пациентов необходимо сбалансировать ожидаемые преимущества НАХТ с сердечно-сосудистым риском, специфичным для лечения, и определить стратегии профилактики кардиотоксичности. Расширение знаний о визуализирующих и циркулирующих биомаркерах привело к более раннему выявлению субклинической дисфункции миокарда ЛЖ и дает возможность для ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Более того, растущая осведомленность о повреждениях сердечно-сосудистой системы, связанных с КАХ, способствовала развитию новых междисциплинарных подходов к кардиоонкологической помощи пациентам с РМЖ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Patel A., Unni N., Peng Y. The Changing Paradigm for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2081. doi:10.3390/cancers12082081
2. An S., Duchesneau E., Strassle P. Pathologic complete response and survival after neoadjuvant chemotherapy in cT1-T2/N0 HER2+ breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):65. doi:10.1038/s41523-022-00433-x.
3. Takada M., Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(3):32. doi:10.21037/cco-20-123
4. Radulescu L., Radulescu D., Ciuleanu T. Cardiotoxicity Associated with Chemotherapy Used in Gastrointestinal Tumours. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):806. doi:10.3390/medicina57080806
5. Perez I., Taveras Alam S., Hernandez G., Sancassani R. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. *Clin Med Insights Cardiol*. 2019;13:1179546819866445. doi:10.1177/1179546819866445
6. Bojan A., Torok-Vistai T., Parvu A. Assessment and Management of Cardiotoxicity in Hematologic Malignancies. *Dis Markers*. 2021;2021:6616265. doi:10.1155/2021/6616265
7. Gong F., Cascino G., Murtagh G., Akhter N. Circulating Biomarkers for Cardiotoxicity Risk Prediction. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(6):46. doi:10.1007/s11864-021-00845-0
8. Keefe D. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. 2002;95(7):1592-1600. doi:10.1002/cncr.10854
9. Zamorano J., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211
10. Lee Chuy K., Yu A. Cardiotoxicity of Contemporary Breast Cancer Treatments. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(6):51. doi:10.1007/s11864-019-0646-1
11. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов. *Клиническая практика*. 2019; 10(1):31–41. doi:10.17816/clinpract10130–40
12. Ruddy K., Sangaralingham L., Van Houten H. Utilization of Cardiac Surveillance Tests in Survivors of Breast Cancer and Lymphoma After Anthracycline-Based Chemotherapy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e005984. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005984
13. Čelutkienė J., Pudil R., López-Fernández T. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1504-1524. doi:10.1002/ejhf.1957
14. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026
15. Oren O., Neilan T., Fradley M., Bhatt D. Cardiovascular Safety Assessment in Cancer Drug Development. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(24):e024033. doi:10.1161/JAHA.121.024033

16. Wang L., Tan T., Halpern E. Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2015;116(3):442-446. doi:10.1016/j.amjcard.2015.04.064
17. Lang R., Badano L., Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
18. Upshaw J., Finkelman B., Hubbard R. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1 Pt 2):198-210. doi:10.1016/j.jcmg.2019.07.018
19. Venturelli F., Masetti R., Fabi M. Tissue Doppler Imaging for anthracycline cardiotoxicity monitoring in pediatric patients with cancer. *Cardiooncology.* 2018;4:6. doi:10.1186/s40959-018-0032-3
20. Nicol M., Baudet M., Cohen-Solal A. Subclinical Left Ventricular Dysfunction During Chemotherapy. *Card Fail Rev.* 2019;5(1):31-36. doi:10.15420/cfr.2018.25.1
21. Negishi K., Negishi T., Hare J., Haluska B., Plana J., Marwick T. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(5):493-498. doi:10.1016/j.echo.2013.02.008
22. Liu J., Barac A., Thavendiranathan P., Scherrer-Crosbie M. Strain Imaging in Cardio-Oncology. *JACC CardioOncol.* 2020;2(5):677-689. doi:10.1016/j.jacc.2020.10.011
23. Mele D., Rizzo P., Pollina A., Fiorencis A., Ferrari R. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: role of ultrasound deformation imaging as an aid to early diagnosis. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(3):627-643. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.015
24. Ben Abdallah I., Ben Nasr S., Chourabi C. The Predictive Value of 2D Myocardial Strain for Epirubicin-Induced Cardiotoxicity. *J Oncol.* 2020;2020:5706561. doi:10.1155/2020/5706561
25. Li J., Chang H., Banchs J. Detection of subclinical cardiotoxicity in sarcoma patients receiving continuous doxorubicin infusion or pre-treatment with dexrazoxane before bolus doxorubicin. *Cardiooncology.* 2020;6:1. doi:10.1186/s40959-019-0056-3
26. Plana J., Galderisi M., Barac A., Ewer S. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging,* 15(10), 1063–1093. doi:10.1093/ehjci/jeu192
27. Castiglione V., Aimo A., Vergaro G., Saccaro L., Passino C., Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625-643. doi:10.1007/s10741-021-10105-w
28. Xu A., Huang L., Liu W., Gao S., Han W., Wei Z. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for gastric carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9(1):e86941. doi:10.1371/journal.pone.0086941
29. Lenihan D., Stevens P., Massey M. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. *J Card Fail.* 2016;22(6):433-438. doi:10.1016/j.cardfail.2016.04.003
30. Mueller C., McDonald K., de Boer R. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-731. doi:10.1002/ejhf.1494

31. Alam S., Chandra S., Saran M. To study the usefulness and comparison of myocardial strain imaging by 2D and 3D echocardiography for early detection of cardiotoxicity in patients undergoing cardiotoxic chemotherapy. *Indian Heart J.* 2019;71(6):468-475. doi:10.1016/j.ihj.2019.11.253
32. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-e239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019
33. Mathew A., Romond E. Systemic therapy for HER2-positive early-stage breast cancer. *Curr Probl Cancer.* 2016;40(2-4):106-116. doi:10.1016/j.currprobcancer.2016.09.002

СОЗДАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИНУКЛЕАРНОГО ФАКТОРА

Организация: ООО «Ревмоцентр», ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Проектная команда: Александрова Е.Н.¹, Картушина И.А., Новиков А.А.²,
Болотникова В.Д., Зыкова Е.В.³

1. Доктор медицинских наук
2. Доктор биологических наук
3. Кандидат кандидат филологических наук

ВВЕДЕНИЕ

ОЦЕНКА СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ РЕШАЕМОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ПРОБЛЕМЫ

Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) — гетерогенная группа иммуновоспалительных болезней человека, включающая: ревматоидный артрит, системную красную волчанку, системную склеродермию, синдром Шегрена, идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит; дерматомиозит), антифосфолипидный синдром (и системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Актуальность проблемы САРЗ для современной медицины определяется их высокой распространенностью, трудностью ранней диагностики, быстрой инвалидизацией больных и неблагоприятным жизненным прогнозом.

Ключевыми лабораторными биомаркерами САРЗ являются антинуклеарные антитела (АНА) — гетерогенная группа аутоантител, направленных к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы. АНА служат диагностическими и классификационными критериями при многих САРЗ.

«Золотым стандартом» и первичным скрининговым методом определения содержания АНА в сыворотке крови является непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием в качестве субстрата клеток линии НEr-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека) (НРИФ-НEr-2). Применение стандартизованных НEr-2-клеток позволяет существенно повысить чувствительность метода и достоверно описать различные типы свечения ядра и цитоплазмы. При тестировании АНА методом НРИФ их обозначают как антинуклеарный фактор (АНФ). Высокая клиническая информативность НРИФ-НEr-2, связана с возможностью обнаружить множество типов свечения АНА, ассоциированных с различными САРЗ. Интерпретируют результаты теста с учетом титра антител и обнаруженных паттернов иммунофлюоресценции согласно международной номенклатуре ICAR. Титр отражает сывороточный уровень АНА, что имеет важное значение в клинической практике, так как положительный результат теста является диагностическим критерием для большинства САРЗ. При этом, определение АНФ обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, что важно учитывать при выявлении положительных результатов с низким титром, которые могут не иметь клинического значения [1,2].

Диагностическая значимость тестирования АНА входит в число наиболее обсуждаемых ревматологами и терапевтами вопросов. В настоящее время активно обсуждается необходи-

мость исследования АНА в скрининговых тестах не только с целью подтверждения диагноза САРЗ, но и для выявления случаев заболевания на ранней (доклинической) стадии [3, 4]

АКТУАЛЬНОСТЬ

Создание отечественной тест-системы для определения АНФ является особенно важной задачей, как в связи с ростом числа клиничко-диагностических лабораторий, выполняющих данный тест и увеличением количества исследований АНФ, назначаемых не только ревматологами, но и врачами других специальностей — терапевтами, дерматологами, нефрологами, онкологами, кардиологами, неврологами, гастроэнтерологами, отоларингологами, офтальмологами, гематологами, гинекологами, так и с острой необходимостью импортозамещения.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Предполагается, что создание первой отечественной тест-системы на основе НРИФ-НЕР-2 позволит стандартизировать лабораторный скрининг САРЗ в России и повысит диагностическую точность определения АНФ.

ЦЕЛЬ

Создание тест-системы для определения АНФ методом НРИФ-НЕР-2.

ЗАДАЧИ

Разработать оптимальные условия нанесения культуры клеток линии НЕР-2 на стеклянную подложку.

Отработать способ фиксации клеток линии НЕР-2, позволяющий достоверно определять наибольшее количество паттернов свечения антинуклеарных антител.

Подобрать наиболее эффективный способ длительной консервации стёкол с иммобилизованными НЕР-2 клетками.

1. Подобрать поливалентные антитела к IgG человека, конъюгированные с флуоресцеин-5- изотиоцианатом (FITC), обеспечивающие наиболее клинически информативную «окраску» препаратов АНФ.
2. Разработать буферные растворы для разведения сывороток пациентов и промывки препаратов АНФ

ГЛАВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

Исследование антинуклеарных антител (АНА) с помощью непрямой реакции иммунофлуоресценции на НЕР-2 клетках (НРИФ-НЕР-2) рекомендуется в качестве стандартного скринингового теста для диагностики системных аутоиммунных ревматических заболеваний. НРИФ-НЕР-2 позволяет оптимально визуализировать клеточные структуры, распознаваемые аутоантителами. Последовательное разведение тестируемой сыворотки крови даёт возможность оценить титр (концентрацию) аутоантител. Оценка результатов НРИФ-НЕР-2 проводится с указанием максимального конечного титра обнаружения АНФ в исследуемых

сыворотках, а также интенсивности и типа флюоресценции. Нормальные титры АНФ в сыворотке крови при использовании НРИФ- НEr-2 составляют менее 1:160 [5, 6 7] .

Визуальный анализ типов ядерного/цитоплазматического свечения (паттернов) (рис) позволяет предположить наличие в сыворотках разновидностей антиген-специфических АНА, ассоциирующихся с отдельными САРЗ. Положительные результаты определения АНА применяются для оценки активности, прогноза и характеристики клинико-лабораторных субтипов заболевания [1, 5 10-11]

Скрининговое определение АНА методом НРИФ-НEr-2 обладает высокой чувствительностью (93%), но низкой специфичностью (57%) и предсказательной ценностью положительных результатов теста (3%) для диагностики системных аутоиммунных ревматических заболеваний [5,12]. Следовательно, позитивный АНА определяется не только у лиц больных САРЗ, а также у лиц с другими патологическими состояниями (ювенильный артрит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, воспалительные заболевания кишечника, васкулиты, фибромиалгия, рассеянный склероз, заболевания щитовидной железы, хронические инфекции, злокачественные новообразования) на фоне увеличения количества исследований АНФ, назначаемых не ревматологами, а врачами других специальностей — терапевтами, дерматологами, нефрологами, онкологами, кардиологами, неврологами, гастроэнтерологами, отоларингологами, офтальмологами, гематологами, гинекологами [14]. Вместе с тем, отрицательные результаты определения АНФ методом НРИФ-НEr-2 позволяют исключить у пациента диагноз системной красной волчанки, системной склеродермии и других САРЗ.

Диагностическая значимость тестирования АНА входит в число наиболее обсуждаемых ревматологами и терапевтами вопросов. В настоящее время активно обсуждается необходимость исследования АНА в скрининговых тестах не только с целью подтверждения диагноза САРЗ, но и для выявления случаев заболевания на ранней (доклинической) стадии [15].

Обнаружение АНА на доклинической и ранней стадии САРЗ, характеризующейся «обратимыми» нарушениями аутоиммунитета, способствует предупреждению заболевания за счёт коррективы факторов риска и позволяет своевременно начать адекватную противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию в начале болезни, что увеличивает вероятность достижения ремиссии и уменьшает риск прогрессирующего поражения органов и тканей.

ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ

С учетом существующего опыта в области разработки диагностикумов на основе НРИФ разработать обладающую улучшенными диагностическими характеристиками тестсистему для определения АНФ методом НРИФ-НEr-2.

ФОРМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

Материалы

- Фосфатно-солевой буфер (PBS)pH 7,2-7,4.
- Среда RPMI (альтернатива DMEM)
- Сыворотка фетальная (эмбриональная), телячья (FBS)
- Трипсин-ЭДТА, раствор
- Фиксаторы: метанол, ацетон, параформальдегид.
- Стеклянные слайды с гидрофобным покрытием с лунками диаметром 12,5 мм.
- Поливалентные антитела к IgG человека (конъюгат) меченые FITC.

- Среда для флюоресценции
- Покровные стекла

Приготовление предметных стекол с клетками линии HEp-2

Этап 1.

Разведение культуры клеток HEp-2 (проводится в ламинарном шкафу в стерильных условиях).

Этап 2.

Приготовление предметных стекол:

Поместить предметные стекла (10-луночные с гидрофобным покрытием) (см. приложение 1, рисунок 1) рабочей поверхностью вверх на слой фильтровальной бумаги. Извлечь питательную среду из колбы и осторожно промыть клетки стерильным PBS. Добавить 3-5 мл предварительно подогретого раствора трипсина/ЭДТА для отделения клеток. Осторожно вращать и покачивать колбу. Удалить трипсин, не смещая клетки, и добавьте 10 мл питательной среды (RPMI плюс 10% FBS) в колбу. Ресуспензировать пипеткой до образования клеточной суспензии. Отрегулировать конечную концентрацию клеток до 200 000 клеток/мл, используя формулу $C1V1 = C2V2$, где $C1$ концентрация исходной клеточной суспензии (клеток/мл), $V1$ у требуемого объема исходной клеточной суспензии (мл), $C2$ желаемая конечная концентрация (200 000 клеток/мл) и $V2$ у желаемого конечного объема (количество предметных стекол 0,6 мл). Довести суспензию до конечного объема с помощью питательной среды, используя объем $V2-V1$. Внести 50 мкл клеточной суспензии в каждую лунку предметного стекла. Инкубировать при 37°C и 5% CO₂ в течение приблизительно 18 часов.

Этап 3.

Фиксация клеток на предметном стекле:

Проверить прикрепление клеток к предметному стеклу и неизменность их морфологии. Удалить питательную среду, ненадолго погрузив предметные стекла в PBS при комнатной температуре. Для фиксации метанолом/ацетоном поместить предметные стекла в метанол при -20 °C в течение 8 минут, затем в ацетон при -20 °C на 2 минуты. Просушить предметные стекла на воздухе около 15 минут. Хранить слайды следует при температуре -70 °C ±20 °C в герметичном контейнере.

Протокол определения АНФ методом НРИФ.

Для приготовления серийного разведения тестируемых сывороток (от 1:160 до 1:1280) пробирки нумеруются от 1 до 4. Вносится 0,39 мл буфера для разведения в пробирку № 1 и по 0,05 мл буфера для разведения в пробирки №№ 2-4. В пробирку № 1 вносится 0,01 мл исследуемой сыворотки и тщательно перемешиваются. Далее 0,05 мл образца из пробирки № 1 переносятся в пробирку № 2 и перемешиваются. Повторяется перенос по 0,05 мл. из одной пробирки в следующую до конца серийного разведения образца.

Прогреть слайды до комнатной температуры в течении 10-15 мин.

Поместить слайды в инкубационную камеру, в которую для предотвращения высыхания, предварительно помещена смоченная водой фильтровальная бумага.

Разведенная сыворотка наносится по 1 капле (примерно 50 мкл.) в ставшие лунки.

Стеклообразные слайды выдерживаются в инкубационной камере 30 мин. при комнатной температуре.

Слайды извлекаются из инкубационной камеры и промываются приблизительно 10 мл. PBS, далее слайды помещаются на 10 мин. в емкость Коплина заполненную PBS.

Слайды просушиваются и в каждую лунку вносится 50 мкл. конъюгата.

Инкубация слайдов в камере течения 30 мин при комнатной температуре.

Слайды просушиваются и на покровном стекле равномерно размещаются 3 капли среды для иммунофлюоресценции и оно крепится на слайд, стороной с нанесенной средой.

Слайды готовы к просмотру на флюоресцентном микроскопе.

Существующий научно-технический задел.

На данный момент удалось получить образцы предметных стёкол с фиксированными на них здоровыми клетками линии Нер-2 (см. приложение 1, рисунок 2), качество которых подтверждено испытаниями с использованием деперсонифицированных сывороток пациентов с заранее известными типами и титрами свечения АНФ (см. приложение 1, рисунок 3А, рисунок 3В).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных работ разработан протокол создания стеклянных слайдов для определения АНФ методом НРИФ-Нер-2 по своему качеству, не уступающих зарубежным аналогам.

Появление опытного образца тест-системы для определения АНФ ожидается после успешной разработки способа длительной консервации стёкол с иммобилизованными НВр-2 клетками, буферных растворов для разведения сывороток пациентов и промывки препаратов, а также подбора поливалентных антитела к IgG человека, конъюгированных с FITC.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. В кн.: Насонов Е.Л., ред. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 300-18.
2. Соловьев С.К., Клюквина Н.Г. Системная красная волчанка. В кн.: Насонов Е.Л., ред. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 42981.
3. Petri M., Orbai A.M., Alarcon G.S., Gordon C., Merrill J.T., Fortin P.R. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (8): 2677-86.
4. Fritzler M.J. Choosing wisely: Review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15 (3): 272-80.
5. Olsen N.J., Choi M.Y., Fritzler M.J. Emerging technologies in autoantibody testing for rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther.* 2017; 19(1):172.
6. Agmon-Levin N., Damoiseaux J., Kallenberg C., Sack U., Witte T., Herold M. et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (1): 17-23.
7. Solomon D.H., Kavanaugh A.J., Schur P.H. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002; 47 (4): 434-44.
8. Kavanaugh A.F., Solomon D.H. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 546-55.

9. Kavanaugh A., Tomar R., Reveille J., Solomon D.H., Homburger H.A. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. Arch. Pathol. Lab. Med. 2000; 124 (1): 71-81.
10. Mahler M., Meroni P.L., Bossuyt X., Fritzler M.J. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. J. Immunol. Res. 2014; 2014: 315179.
11. Abeles A.M., Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. Am. J. Med. 2013; 126(4): 342-8.
12. Fitch-Rogalsky C., Steber W., Mahler M., Lupton T., Martin L., Barr S.G. et al. Clinical and serological features of patients referred through a rheumatology triage system because of positive antinuclear antibodies. PLoS One. 2014; 9(4): e93812.
13. Fritzler M.J. Choosing wisely: Review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. Autoimmun. Rev. 2016; 15 (3): 272-80.
14. Olsen N.J., Choi M.Y., Fritzler M.J. Emerging technologies in autoantibody testing for rheumatic diseases. Arthritis Res. Ther. 2017; 19(1):172.
15. Dorner T. Deciphering the role of NETs and networks in SLE. Nat. Rev. Rheumatol. 2012;8: 68-70.

МЕМБРАНА КОЛЛАГЕНОВАЯ VISCOLL® ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РОГОВИЦЫ

Организация: ООО фирмы «Имтек»

Проектная команда: Андреев А.Ю.¹, Осидак Е.О.²

- 1. Кандидат медицинских наук, кандидат биологических наук*
- 2. Кандидат биологических наук*

ВВЕДЕНИЕ

ПРОБЛЕМА И АКТУАЛЬНОСТЬ

Любое повреждение или заболевание роговицы, может привести к полной или частичной потере её свойств, в частности потере прозрачности, приводящей к существенному снижению остроты зрения. К наиболее распространённым заболеваниям относятся: кератоконус, дистрофии различного генеза, язвы и травмы роговицы.

Несмотря на то, что трансплантация донорской роговицы является наиболее распространённым методом хирургического лечения большинства заболеваний роговицы, глобальная нехватка донорской ткани создаёт существенные ограничения. Так, по последним данным, в мире около 12 миллионов людей нуждаются в пересадке роговицы, при этом на один донорский материал в среднем претендует около 70 человек [1]. При этом прирост новых случаев, требующих хирургического лечения роговицы, составляет 1 миллион ежегодно [2]. Более половины населения мира не имеет доступа к трансплантации роговицы из-за отсутствия инфраструктуры для организации донорства: забора, тестирования и хранения донорских тканей, а также отсутствия высококвалифицированных хирургов.

Проблема нехватки донорской ткани остро ощущается и в России. По данным ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» ежегодное количество людей в России, которым необходима трансплантация донорской роговицы, составляет в среднем около 500 000 человек. При этом за один год в России делается около 2500-3000 операций по трансплантации роговицы, что связано с существующими проблемами забора и заготовки трупных роговиц человека, хотя реальная потребность в таком лечении составляет не менее 15 000 операций в год.

Таким образом существующая проблема глобальной нехватки донорского материала побуждает вести активные разработки новых биоматериалов, выступающих в качестве альтернативы классической пересадки роговицы.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Коллагеновые мембраны являются объектом перспективных исследований в офтальмологии [3-7]. Многолетний опыт использования коллагена наглядно показал, что нативный высокоочищенный коллаген обладает чрезвычайно низкими антигенными свойствами и обладает высокой степенью биосовместимости [8]. И именно благодаря этим свойствам коллагеновые мембраны активно используются в клинической практике. Для того чтобы этими свойствами обладали медицинские изделия, изготовленные из нативного коллагена, необходимо при их производстве минимизировать негативное воздействие технологических процессов, способных ухудшить эти свойства. К таким воздействиям относятся, например,

химическая или физическая сшивка [9]. С одной стороны химическая/физическая сшивка позволяет стабилизировать структуру и существенно увеличить прочность коллагеновой мембраны, но с другой — использование химических сшивок приводит к существенному ухудшению проникновения клеток-хозяина внутрь имплантата [4, 6], по сравнению с нативным материалом [5, 7]. Отсутствие миграции клеток внутрь имплантированного биоматериала делают невозможным процесс нормальной регенерации поврежденной ткани, что в конечном счете приводит к различным осложнениям после операции.

Нашей командой был предложен альтернативный новый подход, используемый для повышения прочностных характеристик коллагенового биоматериала — использование высоких концентраций коллагена для изготовления стабильных и прочных коллагеновых биоматериалов [5, 7, 10-14]. В основе подхода лежит запатентованная масштабируемая технология получения стерильного прозрачного концентрированного раствора биосовместимого коллагена (коллаген Viscoll®) [15].

Таким образом, в ходе предыдущих работ, выполненных командой ООО фирмы «Имтек», направленных на подготовку коллагенового материала для улучшения биомеханических характеристик роговицы глаза [5], а также на создание коллагеновой мембраны для заместительной пластики хирургических дефектов мочевого пузыря [16], была доказана в *in vivo* моделях с участием лабораторных животных эффективность и безопасность коллагеновых мембран, изготовленных из коллагена Viscoll® (производитель ООО фирмы «Имтек», Россия). В результате ряда технологических инноваций и внедрения научно-технических результатов в производственную практику, была разработана и запатентована технология получения медицинского изделия, не имеющая аналогов в мире,

«Мембрана коллагеновая Viscoll® для восстановления роговицы по ТУ 32.50.22-00213257195-2020», представляющая собой прозрачную, биосовместимую коллагеновую мембрану, механические свойства которой сопоставимы со свойствами нормальной роговицы, и она сохраняет свою прозрачность при имплантации в строму глаза [17, 18]. Производство данного медицинского изделия было налажено и внедрено на производственной площадке ООО фирмы «Имтек». В декабре 2021 года было собрано регистрационное досье и подана заявка в Росздравнадзор на регистрацию данного медицинского изделия от ООО фирмы «Имтек». В октябре 2022 года получено уведомление от РЗН о принятии решения о выдаче разрешения на проведение клинических испытаний медицинского изделия. Старт клинических испытаний данного медицинского изделия запланирован на конец 2022 — начало 2023 года.

ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ ПРОЕКТА

Разработана стабильная масштабируемая запатентованная технология производства медицинского изделия «Мембрана коллагеновая Viscoll® для восстановления роговицы по ТУ 32.50.22-002-13257195-2020»

Успешно проведены технические и токсикологические испытания медицинского изделия «Мембрана коллагеновая Viscoll® для восстановления роговицы по ТУ 32.50.22002-13257195-2020» с целью его государственной регистрации в качестве медицинского изделия

Получено разрешение от Росздравнадзора на проведение клинических испытаний медицинского изделия «Мембрана коллагеновая Viscoll® для восстановления роговицы по ТУ 32.50.22-002-13257195-2020» (входящий № 63365 от 09 августа 2022 года).

Налажено производство медицинского Изделия на производственной площадке ООО фирмы «Имтек». Текущая производственная мощность — 300 Изделий/месяц. Масштабируемость: до 5000 Изделий/месяц.

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Изделие представляет собой однородную округлую прозрачную коллагеновую пластину, изготовленную из высокоочищенного нативного коллагена I типа, выделенного из свиных сухожилий. Изделие предназначено для замещения поверхности глаза путём хирургического вмешательства. Указанное Изделие можно применять для проведения передней послойной и укрепляющей кератопластики для лечения бельма и язв роговицы различной этиологии, птеригиума, а также при хирургическом лечении травматических повреждений глазного яблока. И использовать в качестве временного кератопротезирования для выполнения хирургических манипуляций при отсутствии прозрачности роговицы. Изделие выполняет роль естественного внеклеточного матрикса, который необходим для нормального заживления повреждённой роговицы и восстановления ее анатомических и функциональных характеристик, используя собственный регенеративный потенциал организма. После имплантации в строму имплантат заполняется собственными клетками роговицы, которые начинают с ним активно взаимодействовать, постепенно замещая его собственной стромальной тканью. Это процесс завершается через 6 месяцев и дальнейшая скорость биодеградации материала сопоставима со скоростью обновления коллагена стромы.

ОСНОВНЫЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

1. Внешний вид — Однородная округлая прозрачная бесцветная пластина без механических повреждений (порезы, разрывы, отверстия, расслоения);
2. Спектральный коэффициент пропускания при длине волны 560 нм (коэффициент пропускания) — Более 80%;
3. Диаметр — 18 мм ± 2 мм;
4. Толщина — 550 мкм ± 80 мкм.

ПОТРЕБИТЕЛЬСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Биосовместимость, отсутствие иммуногенности и токсичности.

Для изготовления Изделия используется коллаген Viscoll, экстрагированный из тканей здоровых животных. Получение экстракта в виде истинного раствора (не суспензии) нативного (не денатурированного) белка обеспечивает полноценную биохимическую очистку коллагена от потенциально иммуногенных примесей, что контролируется соответствующим иммунологическим тестированием. Препараты коллагена Viscoll получают стерильными, апирогенными, полностью биорезорбируемыми, не вызывающими раздражения при имплантации ни в краткосрочном, ни в продолжительном периоде наблюдения.

Прозрачность

Разработанная технология позволяет создавать оптически прозрачные коллагеновые мембраны, которые сохраняют свою прозрачность при имплантации в строму роговицы глаза.

Прочность

Изделие обладает достаточными механическими характеристиками для проведения с ним стандартных хирургических манипуляций, для фиксации в месте имплантации стандартным хирургическим швом с использованием нитки 10/0 или 8/0.

Стерильность

Изделие является стерильным в соответствии ГФ РФ, ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность».

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РОГОВИЦЫ

Описание преимуществ подхода

Несмотря на то, что различные коллагеновые биоматериалы активно используются в офтальмологии уже более 30 лет, проблема создания материала, который сможет заменить донорскую роговицу, все еще не решена. Это в основном обусловлено тем, что коллагеновые биоматериалы, созданными из чистого коллагена, как правило обладают слабыми прочностными и недостаточными оптическими характеристиками. Для преодоления данной проблемы используют три типа подходов: использование различных химических кросс-линкеров, например EDC и рибофлавин [4, 19]; использование гибридных материалов (смесь коллагена с различными синтетическими или природными полимерами) [20, 21, 22]; или комбинация этих подходов [23].

Первопроходцами в данной области является группа Griffith et. al., которая довела свою разработку до первой фазы клинических испытаний. Их технология базировалась на коллагеновых мембранах, приготовленных из рекомбинантного коллагена III типа, химически сшитых EDC/N-hydroxysuccinimide для придания механической прочности материалу [3]. И хотя в данной работе была продемонстрирована безопасность данной технологии и даже восстановление иннервации, однако в последующих работах этой же группы было отмечено отсутствие, как миграции клеток хозяина внутрь такого материала, так и отсутствие интеграции имплантата с окружающими тканями на протяжении четырех лет после операции у человека [4], поэтому говорить о полноценной регенерации роговицы в этом случае нельзя. Таким образом до реального внедрения в клиническую практику данный продукт не дошел. Причин такого результата может быть несколько, но наиболее вероятная заключается в том, что химическая сшивка коллагенового материала существенно затрудняет миграцию клеток внутрь имплантата, и как следствие этого делает фактически недостижимым полноценную регенерацию стромы роговицы (рисунок 1).

В основе нашей технологии лежит отказ от использования любых химических сшивок, ввиду того что они могут как ухудшать биосовместимость всего имплантата [24], так и затруднять процесс миграции клеток хозяина внутрь имплантата [19] или в некоторых случаях полностью его блокировать [4]. Поэтому для изготовления коллагеновой мембраны нашей командой был разработан стерильный прозрачный концентрированный раствор биосовместимого нативного коллагена Viscoll®. Такая мембрана, изготовленная из коллагена Viscoll®, обладает достаточными прочностными характеристиками для фиксации непрерывным хирургическим швом в трепанационном ложе, и что более важно является оптически прозрачной. В том, что такая коллагеновая мембрана будет биологически безопасной не приходится сомневаться, так как биосовместимость и безопасность применения коллагена Viscoll® и биоматериалов на его основе уже продемонстрирована в различных областях регенеративной медицины: офтальмологии, урологии, нейрохирургии, андрологии и стоматологии.

Для наглядности ниже будут приведены прямое сравнение гистологических изображений с имплантированными коллагеновыми мембранами, изготовленных по разным технологиям, в сравнении (рисунок 1).



Рисунок 1 — Гистологические результаты, полученные при имплантации химических сшитых коллагеновых мембран [4] и коллагеновой мембраны Viscoll в строму роговицы [5, 7].

Усиление биомеханических характеристик роговицы кролика после имплантации коллагеновой мембраны в эксперименте

Результаты данного эксперимента опубликованы в работе Andreev, A.Y., et al. 2021 [5].

ДИЗАЙН ЭКСПЕРИМЕНТА

Эксперимент проводили на 15 кроликах-самцах породы шиншилла. Общую и местную анестезию кроликам делали до и во время операции. Общая анестезия проводилась проводили путём внутримышечной инъекции кетамина (50 мг/кг) и ксилазина (15 мг/кг). Местная анестезия (глазные капли сс 2% лидокаином) вводили в правый глаз каждого кролика. Производили разрез роговицы протяжённостью 6 мм на 2/3 ее глубины концентрично лимбу. В данной плоскости при помощи расслаивателя формировали роговичный интрастромальный карман «от лимба до лимба». При помощи пинцета для завязывания и шпателя проводили имплантацию коллагеновых мембран в полость сформированного кармана, возникающие в некоторых случаях складки имплантата расправляли при помощи лёгкой компрессии, создаваемой шпателем на поверхности роговицы. На разрез накладывали шов по Пирсу. По окончании операции для профилактики инфекции производили подкожноconjunctивальную инъекцию гентамицина сульфата 1,0% в объёме 0,5 мл. Далее в течение одной недели инстиллировали глазные капли с 0,3% гентамицином по 1 капле 3 раза в день. Для исключения риска самопроизвольного травмирования оперированного глаза и занесения инфекции кроликам надевали специальные воротники.

Клиническую картину в первый месяц регистрировали ежедневно, затем еженедельно. Для клинической оценки состояния глаз животных по методике Е.В. Ченцовой [25] определяли степень воспалительной реакции и васкуляризации роговицы, интенсивность ее помутнения оценивали по методике В.В. Войно-Ясенецкого [26]. Наблюдаемые изменения регистрировали, фотографируя фотощелевой лампой. На 7, 30, 90 и 180 сутки после операции дополнительно проводили оценку роговиц у оперированных животных используя метод оптической когерентной томографии. На 30, 90 и 180 сутки после операции проводили как морфологическую оценку результатов исследования гистологическими методами, так и оценку биомеханических характеристик роговиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение всего периода исследования (6 месяцев) оперированные роговицы сохраняли прозрачность (Рис 2). В течение первых двух недель у всех экспериментальных животных было отмечено наличие незначительного отёка роговицы в области операционного шва (Рис 2В), который регрессировал через месяц после операции. В остальных областях роговица и жидкость передней камеры сохраняли прозрачность. Через две недели в зоне операцион-

ного шва был отмечен рост новообразованных сосудов (Рис 2С), которые самопроизвольно запустевали к концу первого месяца наблюдения после удаления швов (Рис 2D).

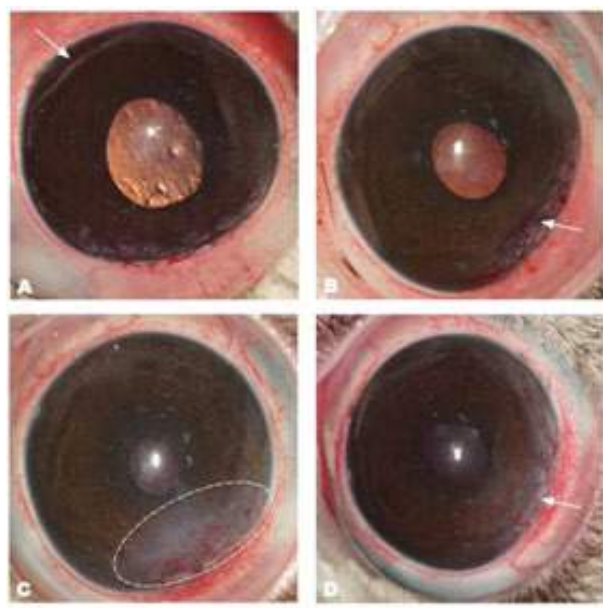


Рисунок 2 — Фотографии коллагеновых мембран, имплантированных в строму роговицы кролика на разных сроках наблюдения. А. Через 1 день после операции (стрелка указывает на край имплантированной мембраны); В. 1 неделя после операции (стрелка указывает на зону шва); С. 2 недели после операции (выделенная область — наличие кровеносных сосудов в области шва); D. 1 месяц после операции.

Используя метод оптической когерентной томографии (Рис 3), было доказано что коллагеновая мембрана плотно прилегала к строме роговицы в течение всего периода исследования, а ее толщина в центральной области была равна 556 ± 16 мкм, 588 ± 13 мкм, 558 ± 8 мкм и 555 ± 11 мкм на 7-е, 30-е, 90-е и 180-е сутки соответственно. При том, что толщина центральной части неоперированных роговиц контралатеральных глаз у данных животных была равна 371 ± 16 мкм.

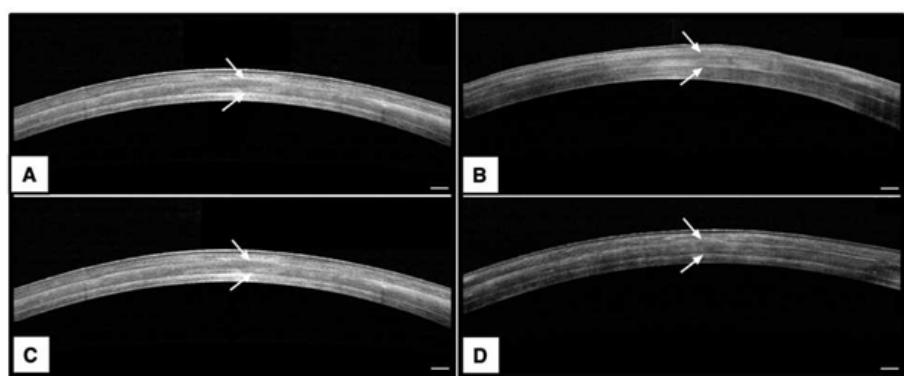


Рисунок 3 — Изображения, полученные методом оптической когерентной томографии одной и той же центральной части роговицы кролика в разные моменты времени после операции. А. Через 7 дней после операции; В. 30 дней после операции; С. 90 дней после операции; D. 180 дней после операции.

Стрелки указывают на имплантат в строме роговицы.

По данным гистологических исследований на всех сроках наблюдения имплантат сохранился по всей длине роговицы, постепенно уплощаясь к ее краю. Через 30 дней после имплантации (Рис 4А) был выражен отёк стромы роговицы, особенно вокруг имплантата. Передний эпителий, толщиной от 2 до 5 слоёв, передняя пограничная (боуменова) и задняя (десцеметова) мембраны не изменялись. В строме нарушались упорядоченность хода и толщина пучков коллагеновых волокон, но клеточность не повышалась. Имплантат сохранялся на всем его протяжении, хотя местами был истончён. Выявлялись очаги роста грануляционной ткани, богатой лимфоцитами и макрофагами, с новообразованными сосудами микроциркуляторного русла, преимущественно на границе с имплантатом, а также в толще роговицы, ближе к лимбу.

Через 90 дней после операции (Рис 4В) отёк стромы роговицы значительно регрессировал, ход ее коллагеновых волокон был более упорядочен. По периферии роговицы, ближе к лимбу, отмечались единичные новообразованные сосуды микроциркуляторного русла. Воспалительная инфильтрация и разрастания соединительной ткани не выявлялись.

Через 180 дней после операции во всех образцах отёк стромы отсутствовал, имплантат полностью уплощался и интегрировался с окружающими тканями. Волокна коллагена в имплантате в основном однородно ориентированы (Рис 4С), и местами тесно переплетены с окружающей тканью (Рис 4D).

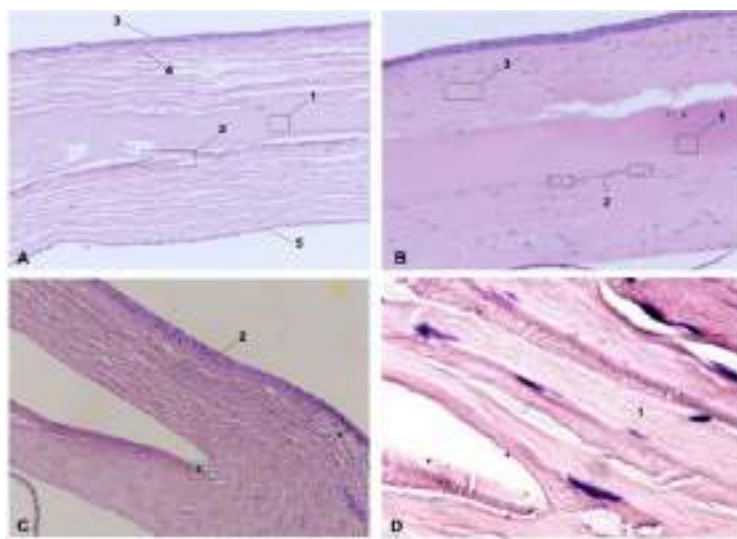


Рисунок 4 — Гистологическая картина роговицы кролика с имплантированной коллагеновой мембраной в разные моменты времени после операции. А. Через 3 дня после операции (увеличение $\times 100$; 1- коллагеновая мембрана; 2- неоваскуляризация; 3- эпителий; 4- Боуменова мембрана; 5- десцеметовая оболочка); В. 90 дней после операции (увеличение $\times 120$; 1- коллагеновая мембрана; 2- неоваскуляризация; 3- волокна коллагена); С. 180 дней после операции (увеличение $\times 100$; 1- коллагеновая мембрана; 2- многослойный эпителий); D. 180 дней после операции (увеличение $\times 1000$; 1- слои коллагеновой мембраны встроенные в ткани стромы). Окр гематоксилином и эозином.

Результаты оценки биомеханических характеристик оперированных роговиц наглядно доказали, что имплантация коллагеновой мембраны в строму роговицы через 180 дней после операции приводит к трёхкратному увеличению прочности роговицы по сравнению с интактной роговицей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В ходе экспериментального исследования удалось установить, что имплантация коллагеновой мембраны Viscoll® в строму роговицы кролика приводит к стабильному увеличению биомеханических характеристик и толщины с сохранением прозрачности роговицы. Таким образом, мы доказали безопасность и эффективность использования коллагеновую мембрану Viscoll® для увеличения толщины и укрепления тканей. Это может быть полезно, например, при лечении кератоконуса роговицы, а также при кератопротезировании, в качестве предварительной обработки, позволяющей избежать риска протрузии кератопротеза.

Регенерация дефекта роговицы кролика в эксперименте. Результаты данного эксперимента опубликованы в работе Osidak, E.O., et al. 2022 [7].

Дизайн эксперимента

Эксперимент проводили на 10 кроликах-самцах породы шиншилла. Общую и местную анестезию кроликам делали до и во время операции. Общая анестезия проводилась проводили путём внутримышечной инъекции кетамина (50 мг/кг) и ксилазина (15 мг/кг). Местная анестезия (глазные капли с 2% лидокаином) вводили в правый глаз каждого кролика.

При помощи трепана 8 мм в диаметре делали отметку на роговице, затем одноразовым лезвием выполняли разрез по линии разметки на 1/3 глубины и протяжённостью примерно 3 мм. Через сформированный доступ формировался интрастромальный карман. Для этого, при помощи шпателя формировался туннель вдоль линии насечки, который рассекали ножницами концентрично разметке. Таким образом интраоперационный доступ расширялся на окружности и далее при помощи расслаивателя проводили формирования интракорнеального кармана. В сформированном кармане проводили повторное расслаивание, тем самым выделяя слой подлежащей стромы, который затем удаляли. Таким образом, внутри роговицы у кроликов формировался участок с удалённой стромой, в который производилась имплантация коллагеновой мембраны (опытная группа). В второй группе (группа сравнения), состоящей из двух кроликов, имплантацию коллагеновой мембраны после удаления стромы не проводили. Края раны ушивали нейлоновыми нитками 10-0. По окончании операции для профилактики инфекции производили подконъюнктивальную инъекцию гентамицина сульфата 1,0% в объёме 0,5 мл. Далее в течение одной недели инстиллировали глазные капли с 0,3% гентамицином по 1 капле 3 раза в день.

Оценку эффективности коллагеновой мембраны Viscoll для регенерации повреждённой стромы роговицы использовали: а) целевую лампу для проведения оценки клинической картины роговиц; б) метод оптической когерентной томографии для исследования толщины роговицы и проведения оценки степени контакта имплантата с окружающими тканями; в) метод *in vivo* конфокальной микроскопии для исследования процесса реиннервации в оперированных роговицах; г) гистологические и иммуногистологические методы, для проведения оценки реакции тканей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования клиническая картина регистрировалась ежедневно. В раннем послеоперационном периоде во всех 10 случаях отмечено наличие незначительного отёка роговицы, наиболее выраженного в области операционного шва. Признаков воспаления не наблюдалось, влага передней камеры была прозрачная, радужка активно реагировала на свет. Через 2 недели после операции отёк в значительной мере регрессировал. Дальнейшая клиническая картина была стабильной, роговица сохраняла прозрачность, признаков

воспаления не наблюдалось (рисунок 5А). Тем не менее, к концу 6го месяца наблюдения, на фоне провисания шовного материала у 4 кроликов появились признаки неоваскуляризации роговицы, в виде поверхностных «кисточек» новообразованных сосудов, тянущихся от лимба к зоне операции в область швов. После их снятия сосудистая реакция прекращалась и новообразованные сосуды быстро заустевали (рисунок 6). В группе сравнения, клиническая картина была схожей, наличие незначительного отёка в послеоперационном периоде, связанного с хирургической травмой, и последующая стабилизация. У кроликов из группы сравнения к 6 месяцам наблюдения также отмечалась сосудистая реакция на шовный материал, однако она была менее выраженная.

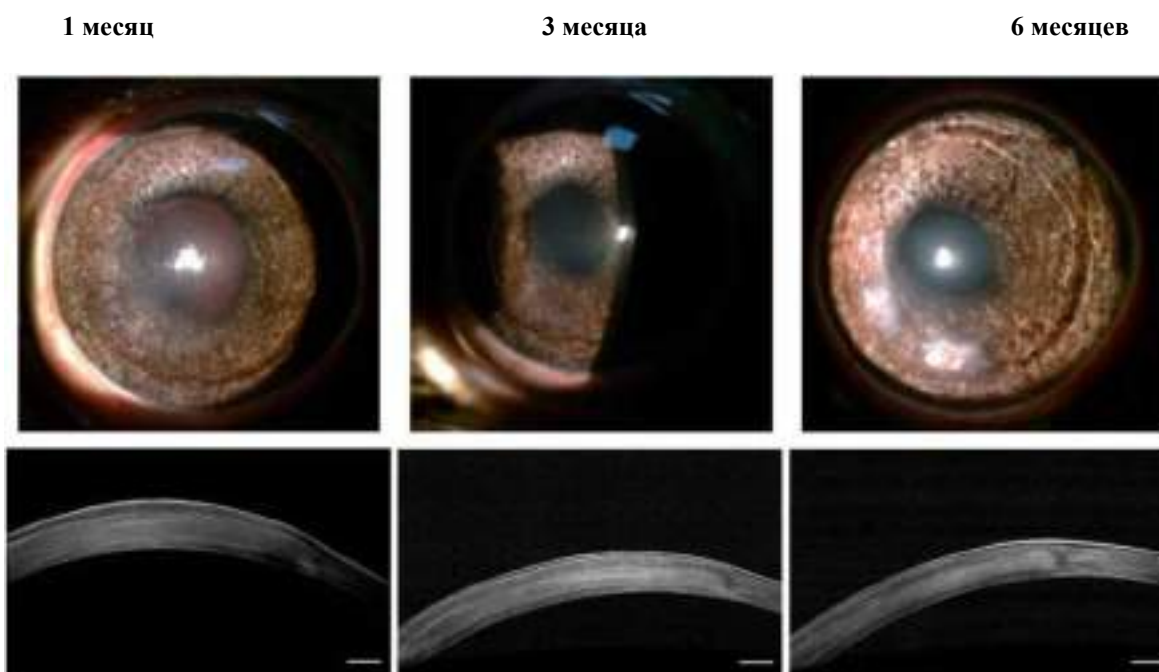


Рисунок 5 А — Фотографии коллагеновых мембран, имплантированных в строму роговицы кролика на разных сроках наблюдения. **В.** Изображения, полученные методом оптической когерентной томографии одной и той же центральной части роговицы кролика в разные моменты времени после операции. Бар= 250 мкм.

По данным оптической когерентной томографии было отмечено, что коллагеновая мембрана была в плотном контакте со стромой роговицы на протяжении всего срока наблюдения (рисунок 5В). Через месяц после операции среднее значение толщины центральной области роговицы в опытной группе составило 365 ± 23 мкм, границы импланта были четко видны, что позволило оценить его толщину, составившую 190 ± 15 мкм. На 3 и 6 месяц после операции границы импланта и стромы были нечеткими, что свидетельствует об хорошей интеграции коллагеновой мембраны с окружающей тканью. По сравнению с первым месяцем, среднее значение толщины центральной области роговицы через 3 и 6 месяцев уменьшилось составило $316 \pm$ мкм цш и $305 \pm$ мкм цш, соответственно. Толщина роговицы у здоровых контралатеральных глаз у данных животных была равна 230 ± 20 мкм.

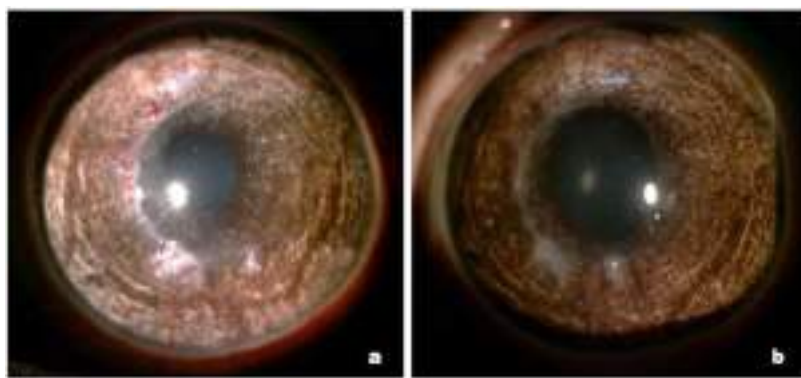


Рисунок 6 — Роль хирургических швов в неоваскуляризации роговицы. А. Роговица кролика через 6 месяцев после операции до снятия швов. В. Роговица того же кролика через одну неделю после снятия швов.

In vivo конфокальная микроскопия была выполнена с целью оценки анатомических слоев роговицы и мембраны на клеточном уровне. Поверхностный эпителий и эндотелий на протяжении всего срока эксперимента оставался без изменений и был сопоставим с неоперированной роговицей (рисунок 7). Через 6 месяцев было отмечено наличие суббазальных нервов четко под эпителием и в центральных области роговицы, что свидетельствует о регенерации subbasal nerve plexus. У двух кроликов было отмечено наличие несколько большего количества макрофагов по сравнению с другими кроликами с четкой тенденцией к их уменьшению к 6 месяцам. Наличие «стрий» которые появляются в следствии апоптоза стромальных клеток, было отмечено через 1 и 3 месяца после операции, а к 6 месяцам их количество значительно уменьшилось

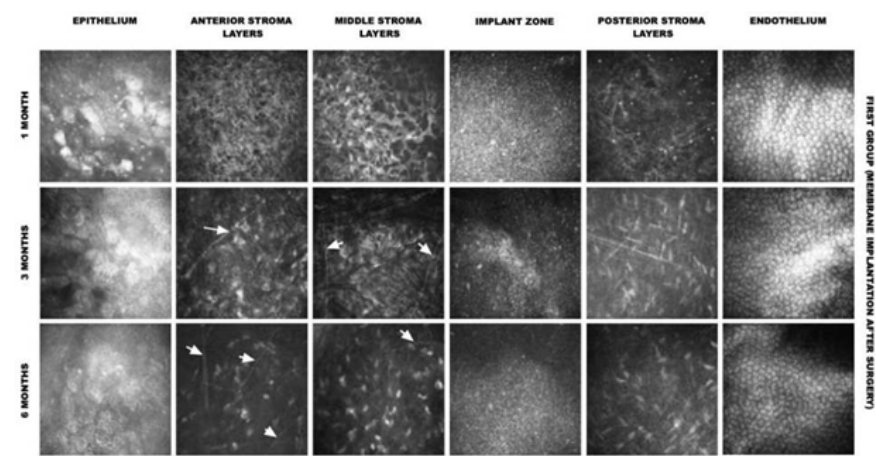


Рисунок 7 — Данные in vivo конфокальной микроскопии. Стрелки указывают на регенерированные нервы роговицы.

Через шесть месяцев после операции роговица на всем протяжении сохранена и равномерной толщины. Собственное вещество (substantia propria) роговицы на всей толщине без видимых изменений. Передний эпителий и пограничная (боуменова) мембрана не изменены. Задняя (десцеметова) мембрана, как и прилегающий к ней слой стромы (слой Дюа), сохранены, как и задний эпителий (эндотелий). Имплант хорошо прослеживается на всем его протяжении не разволокнен и полностью интегрирован в строму роговицы. На границе

роговицы с лимбом определяется скудная воспалительная инфильтрация, преимущественно периваскулярная и незначительный гиалиноз вместе расположения импланта. Также в образцах можно наблюдать host cells migration within material (рисунок 8), что хорошо соотносится с нашим прошлым результатом [5].

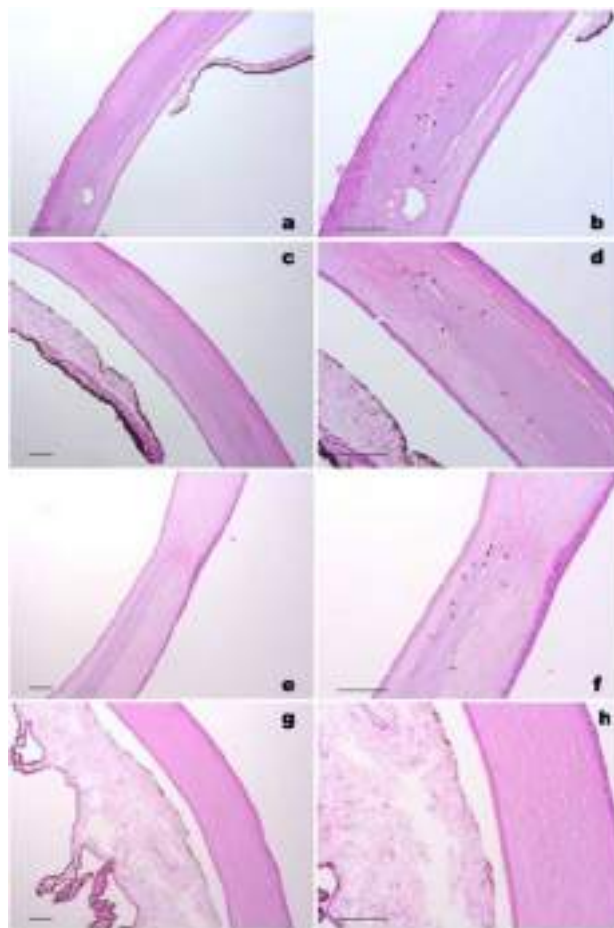


Рисунок 8 — Гистологическая картина роговиц кроликов на 180 день после операции. А-Ф. Роговица кроликов их первой (опытной) группы; G, H — интактная роговица). Бар = 100 мкм. Окр гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое окрашивание криосрезов выявило наличие единичных, а-SMA положительных стромальных клеток в образцах роговиц как экспериментальной группы, так и контрольной группы, при этом в образцах интактной роговицы а-SMA положительные клетки обнаружены не были (рисунок 9). Стоит отметить, что наличие единичных а-SMA положительных клеток в строме роговицы экспериментальной и контрольной групп не сказалось на прозрачности роговиц. Таким образом, можно сделать вывод, что в данном исследовании наличие а-SMA положительных клеток в строме роговицы было индуцировано самой операцией, во время которой была удалена часть стромы. Полученные результаты могут являться доказательством того, что коллагеновая мембрана Viscoll не обладает раздражающим действием на ткани роговицы.

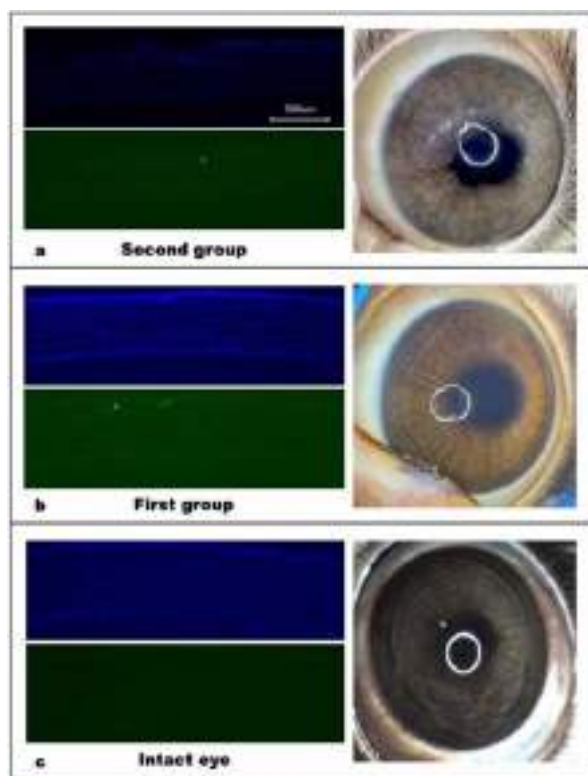


Рисунок 9 — Репрезентативные фотографии роговицы кроликов и их анализ методом иммуногистохимического окрашивания через 6 месяцев после операции. А — Вторая группа (без имплантации мембраны); В — Первая (опытная) группа (с имплантацией мембраны); С- Интактная роговица. В обеих группах присутствуют α -SMA положительные фибробласты. Синий цвет — окраска DAPI (ядра клеток); зелёный — окраска на α -SMA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В ходе экспериментального исследования удалось установить, что коллагеновая мембрана Viscoll® в дополнение к отличным оптическим и механическим свойствам, способствует активному проникновению клеток, и может быть имплантирована в строму роговицы с использованием инструментов и методов, имитирующих те, которые используются при кератопластике роговицы у человека. В совокупности представленных данных можно сделать вывод о том, что коллагеновая мембрана Viscoll® имеет потенциал для решения задачи глобальной проблемы нехватки донорской ткани для лечения роговичной слепоты.

Нашей командой была разработана инновационная технология для изготовления прочной, прозрачной, биосовместимой коллагеновой мембраны. В ее основе лежит запатентованная масштабируемая технология получения стерильного прозрачного концентрированного раствора биосовместимого коллагена (коллаген Viscoll®). В ходе предыдущих работ, направленных на подготовку коллагенового материала для улучшения биомеханических характеристик роговицы глаза, а также на создание коллагеновой мембраны для заместительной пластики хирургических дефектов мочевого пузыря, была доказана в *in vivo* моделях с участием лабораторных животных эффективность и безопасность коллагеновых мембран, изготовленных из коллагена Viscoll®.

В результате ряда технологических инноваций и внедрения научно-технических результатов в производственную практику, была разработана и запатентована технология получения медицинского изделия, не имеющая аналогов в мире, «Мембрана коллагеновая

Viscoll® для восстановления роговицы по ТУ 32.50.22-002-13257195-2020», представляющая собой прозрачную, биосовместимую коллагеновую мембрану, механические свойства которой сопоставимы со свойствами нормальной роговицы и она сохраняет свою прозрачность при имплантации в строму глаза.

На текущий момент наша команда достигла следующих результатов:

- Разработана стабильная масштабируемая запатентованная технология производства медицинского изделия «Мембрана коллагеновая Viscoll® для восстановления роговицы по ТУ 32.50.22-002-13257195-2020»
- Успешно проведены технические и токсикологические испытания медицинского изделия «Мембрана коллагеновая Viscoll® для восстановления роговицы по ТУ 32.50.22-002-13257195-2020» с целью его государственной регистрации в качестве медицинского изделия
- Получено разрешение от Росздравнадзора на проведение клинических испытаний медицинского изделия «Мембрана коллагеновая Viscoll® для восстановления роговицы по ТУ 32.50.22-002-13257195-2020» (входящий № 63365 от 09 августа 2022 года).
- Налажено производство медицинского Изделия на производственной площадке ООО фирмы «Имтек». Текущая производственная мощность — 300 Изделий/месяц. Масштабируемость: до 5000 Изделий/месяц.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Gain P., Jullienne R., He Z., et al. 2016. Global Survey of Corneal Transplantation and Eye Banking. *AMA Ophthalmol.* 134(2):167-173. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.4776>
2. Whitcher, J.P., Srinivasan, M., Upadhyay, M.P. 2001. Corneal blindness: a global perspective. *Bull of WHO.* 79:214-221. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2566379/>
3. Fagerholm, P., Lagali, N.S., Merrett, K., et al. 2010. A Biosynthetic Alternative to Human Donor Tissue for Inducing Corneal Regeneration: 24-Month Follow-Up of a Phase 1 Clinical Study. *Sci TranslMed.* 2, 46ra61. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001022>
4. Fagerholm, P., Lagali, N.S., Ong, J.A., et al. 2014. Stable corneal regeneration four years after implantation of a cell-free recombinant human collagen scaffold. *Biomaterials.* 35, 24202427. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.079>
5. Andreev, A.Y., Osidak, E.O., Grigoriev, T.E., et al. 2021. A new collagen scaffold for the improvement of corneal biomechanical properties in a rabbit model. *Exp Eye Res.* 207, 108580. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108580>
6. Xeroudaki, M., Thangavelu, M., Lennikov, A., et al. 2020. A porous collagen-based hydrogel and implantation method for corneal stromal regeneration and sustained local drug delivery. *Sci Rep-uk.* 10, 16936. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73730-9>
7. Osidak, E.O., Andreev, A.Y., Avetisov, S.E., et al. 2022. Corneal Stroma Regeneration with Collagen-Based Hydrogel as an Artificial Stroma Equivalent: A Comprehensive In Vivo Study. *Polymers.* 14(19):4017. <https://doi.org/10.3390/polym14194017>
8. Lynn A.K., Yannas I.V., Bonfield W. 2004. Antigenicity and immunogenicity of collagen. *JBiomedMat Res B ApplBiomater.* 71B(2):343-5. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30096>

9. Meyer M. 2019. Processing of collagen based biomaterials and the resulting material properties. *BioMedicalEngineering Online*. 18:24. <https://doi.org/10.1186/s12938-019-0647-0>
10. Osidak, E.O., Kalabusheva, E.P., Alpeeva, et al. 2021. Concentrated collagen hydrogels: A new approach for developing artificial tissues. *Materialia* 20, 101217. <https://doi.org/10.1016/j.mtla.2021.101217>
11. Osidak E.O., Karalkin P.A., Osidak M.S., et al. 2019. Viscoll collagen solution as a novel bioink for direct 3D bioprinting. *J Mater Sci: Mater Med* 30:31. <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6233-y>
12. Beketov E.E., Isaeva E.V., Yakovlevva N.D., et al. 2021. Bioprinting of cartilage with bioink based on high-concentration collagen and chondrocytes. *Int J Mol Sci* 22(21):11351. <https://doi.org/10.3390/ijms222111351>
13. Isaeva E.V., Beketov E.E., Demyashkin G.A., et al. 2022. Cartilage formation in vivo using high concentration collagen-based bioink with MSC and decellularized ECM granules. *Int J Mol Sci* 23(5):2703. <https://doi.org/10.3390/ijms23052703>
14. Vasilyev A.V., Kuznetsova V.S., Bukharova T.B., et al. 2021. Osteoinductive moldable and curable bone substitutes based on collagen, BMP-2 and highly porous polylactide granules, or a mix of HAP/p-TCP. *Polymers* 13(22): 3974. <https://doi.org/10.3390/polym13223974>
15. Осидак Е.О., Домогатский С.П., Осидак М.С. 2019. Стерильный прозрачный концентрированный раствор биосовместимого коллагена, способ его получения и применения. Патент РФ на изобретение № 2715715.
16. Кирпатовский В.И., Камалов Д.М., Ефименко А.Ю. 2016. Заместительная пластика мочевого пузыря с использованием комбинированной мембраны на основе продуктов секреции мезенхимных стволовых клеток человека и коллагена I типа. *Урология* 6:34-43. eLIBRARY ID: 28129916
17. Осидак Е.О., Андреев А.Ю., Домогатский С.П. 2019. Искусственная роговица, представляющая собой мембрану гетерогенной жёсткости на основе коллагена, и способ ее получения и применения. Патент РФ на изобретение № 2714943
18. Осидак Е.О., Андреев А.Ю., Домогатский С.П. 2021. Однородная прозрачная коллагеновая мембрана, способ ее получения и ее применение для восстановления роговицы. Патент РФ на изобретение № 2779361.
19. Petsch, C., Schlotzer-Schrehardt, U., Meyer-Blazejewska, E., et al. 2014. Novel collagen membranes for the reconstruction of the corneal surface. *Tissue Eng.* 20 (17-18), 2378-2389. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2013.0552>.
20. Kim, J.I., Kim, J.Y., Park, C.H., 2018. Fabrication of transparent hemispherical 3D nanofibrous scaffolds with radially aligned patterns via a novel electrospinning method. *Sci. Rep.* 8 (1), 3424. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21618-0>.
21. Miyashita, H., Shimmura, S., Kobayashi, H., et al. 2006. Collagen-immobilized poly (vinyl alcohol) as an artificial cornea scaffold that supports a stratified corneal epithelium. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 76 (1), 56-63. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30332>.
22. Lei, X., Jia, Y., Song, W., et al. 2019. Mechanical and optical properties of reinforced collagen membranes for corneal regeneration through polyrotaxane cross-linking. *ACS Appl. Bio Mater.* 2 (9), 3861-3869. <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00464>.
23. Long, K., Liu, Y., Li, W., et al. 2015. Improving the mechanical properties of collagen-based membranes using silk fibroin for corneal tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res.* 103 (3), 1159-1168. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35268>.

-
25. Yang, G., Xiao, Z., Long, H., et al. 2018. Assessment of the characteristics and biocompatibility of gelatin sponge scaffolds prepared by various crosslinking methods. *Sci. Rep.* 8, 1616. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20006-y>.
 26. Ченцова Е.В. Система патогенетически обоснованного лечения ожоговой травмы глаз: Дис. докт. мед. наук. М., 1996. 304 с.
 27. Войно-Ясенецкий В.В. Разрастание и изменчивость тканей глаза при его заболеваниях и травмах. Киев, 1979. 184 с.

РАЗРАБОТКА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ РЕСПИРАТОРОВ И ХИРУРГИЧЕСКИХ МАСОК С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПОКРЫТИЕМ НА ОСНОВЕ ТИТАНОВЫХ НАНОПЛЕНОК

Организация: ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

**Проектная команда: Асадулаева З.М.¹, Абдулагатов И.М.²,
Рагимов Р.М.³, Абдуллаева Н.М.⁴**

- 1. Студентка 4 курса лечебного факультета*
- 2. Доктор технических наук, профессор кафедры физ. и органической химии ДГМУ*
- 3. Доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ДГМУ*
- 4. Кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии ДГМУ*

ВВЕДЕНИЕ

С развитием экономики, машиностроения, активной индустриализации общества все острее встает вопрос о загрязнении окружающей среды, что в сущности ведет к появлению опасных биологических отходов, инфекций, антибиотико-резистентных микроорганизмов. На сегодняшний день мы не можем быть полностью уверены в средствах индивидуальной защиты, о чем свидетельствует и ситуация в связи с пандемией COVID-19. Маски — наиболее универсальный метод защиты, однако многие исследования в различных странах мира, в том числе, и в России, в 2020 году показали их недостаточную эффективность: поскольку они задерживают на своей поверхности патогенные микроорганизмы из воздуха человек сам становится источником и распространителем инфекции (колонизация бактерий на их поверхности), т.к. под маской формируется благоприятная среда для их развития, что приводит к необходимости их частой смены (разовые). Статистика также показывает, что в связи с ношением медицинских масок мед. персонал более подвержен заражению. Испытания широко применяемых на сегодняшний день масок N95 (где «N» означает «не маслостойкий» и «95» эффективность фильтра 95 % для частиц NaCl в аэрозоле диаметром 300 нм. при потоке 85 л/мин) показали, что они не гидрофобные, а это означает, что если поверхность масок загрязняется инфицирующими агентами, то микроорганизмы могут проникнуть через защитный слой вместе с каплями пота, жидкости и т.д. Учитывая выше изложенные факты, мы можем сказать, что респираторы и маски, или фильтрующие элементы ИВЛ аппаратов (мембран), осажденные нано плёнками TiO₂ и Al₂O₃, легированных углеродом и ванадием, с высокой антибактериальной активностью на основе АСО позволяют избежать колонизацию бактерий на их поверхности их накопления в фильтрах, могут получить широкое назначение в различных медицинских сферах (поликлинические, инфекционные, хирургические, пульмонологические и др.), а также в местах массового скопления людей.

На сегодняшний день разработано множество различных способов получения антибактериальных нанопокровов оксида титана, цинка, алюминия и других бактерицидных материалов на поверхности различных материалов. Наиболее известные из них: спекание золь-гель растворов [1-6], химическое осаждения из газовой фазы известный на западе как Chemical Vapor Deposition (CVD) [7-9], физическое осаждения из газовой фазы, который известен на западе как Physical Vapor Deposition (PVD) [8,9], погружение в раствор [1,2,10-13], навинчивание стекла spin-on glass (SOG) [9,14], оксиды металлов [3,9], полимерные нано-

трубоки [8,15], и др. Однако, каждый из этих способов осаждения имеет свои значительные технологические ограничения. Например, золь-гель метод используется для получения нанотрубок TiO₂ [3], но равномерное смачивание большой площади поверхности (особенно пористые материалы, фильтры или мембраны) представляет собой значительную и постоянную проблему для этого метода. Подходы для нанесения покрытий на основе жидкости или растворителя могут работать и коммерчески использоваться для ограниченных продуктов и страдают от проблем совместимости с растворителем, включая смачивание и растворение субстрата. Более того при этом возникает проблема утилизации обработанного раствора (экологическая проблема), а это дополнительная затрата энергии. Проблема смачиваемости приводит к неоднородности покрытия (качество покрытия ухудшается), а также в процессе покрытия растворенные газы в растворе приводят к образованию пузырьков между раствором и твердой поверхностью материала, что приводит к разрушению технологического процесса осаждения. А также, PVD — это прямолинейный (направленный) метод осаждения, который не допускает конформного осаждения на шероховатой поверхности или пористые материалы, из которых изготавливаются фильтры. А в CVD-процессах истощение прекурсоров часто ограничивает равномерное покрытие на больших площадях поверхности из-за не равномерного распределения прекурсоров по всему объему. Из-за ограничений этих традиционных методов осаждения трудно изготовить нано-покрытия с гладкими внешними поверхностями и однородными стенками контролируемой толщиной в нанометровом масштабе. Процессы нанесения пленок из паровой фазы (PVD и CVD), включая плазменное воздействие на поверхность при атмосферном давлении, в настоящее время масштабируются до скоростей, требуемых для обработки с высокой пропускной способностью, однако они часто страдают от неоднородной модификации поверхности из-за ограничений прямолинейности нанесения и доставки прекурсоров [16-20].

Все эти методы были в последние годы подробно исследованы для обработки поверхности различных изделий (в том числе медицинских, см. например [1-20]), однако, эти и другие методы осаждения, основанные на жидкой фазе требуют трудоемких этапов сушки и / или отверждения, которые требуют значительный дополнительный расход энергии и создают большое количество отходов, которые требуют дальнейшую утилизацию. Кроме того, (самое главное), однородность, описанных процессов нанесения нанопокровтий на поверхности материалов, часто не идеальный, что приводит к нежелательным изменениям характеристик самого материала, что может серьезно ограничить их практическое применение. Поэтому возникает необходимость в новых методах нанесения неорганического конформного покрытия на поверхности со сложной структурой и топологией как фильтры, мембраны, порошки, которые могут улучшить характеристики самого материала для новых приложений и значительно расширить область применения традиционной технологии для новых функциональных систем. Таким образом, используя упомянутые методы сложно и практически невозможно точно регулировать толщину и состав полученных пленок или концентрацию легируемых атомов. Также, этими методами сложно (невозможно) наносить конформные покрытия на подложки с большой удельной поверхностью как фильтры или порошки.

Методы атомно-слоевое осаждение (АСО) и молекулярно-слоевое осаждение (МСО), которые будут использованы в данном проекте для получения нанопокровтий на поверхность фильтрующих материалов с целью для усиления их антибактериальных свойств, позволяют в значительной степени преодолеть практически все эти трудности, описанные выше. Преимущества предлагаемого нами подхода: 1) контроль толщины осаждаемых пленок на уровне ангстремов; 2) контроль состава осаждаемой пленки на атомарном уровне; 3) высокая конформность на наноуровне; 4) равномерность осаждения на дисперсных мате-

риалах (порошках) и шероховатых поверхностях; 5) низкий уровень дефектов на пленках (высокое качество пленок); 6) относительно низкая температура процесса осаждения на поверхность материала масок и фильтрующих элементов (картриджей) респиратор; 7) легкая коммерциализация (покрытия партиями в больших количествах); 8) экологически чистый процесс (минимум выбросов вредных веществ в атмосферу, нет жидких токсичных отходов, требующих утилизации).

Кроме того, АСО, как технология, основанное на паровой фазе, может полностью диффундировать в пористые структуры (мембраны и фильтры, трещины, и т.д.), обеспечивая конформные и однородные покрытия (внутренние поверхности пор, которые, в свою очередь, позволяют точно контролировать свойства поверхности или регулировать размеры пор на молекулярном уровне (т.е. сделать их бактерицидными, например).

Проблема, решаемая в рамках данного проекта, является более общей и имеет ряд других медицинских приложений (назначений), например, в случае биомедицинских устройств такие как катетеры, протезы, имплантаты, защитных масок и одежды, привязочных материалов, и т. д., микробное заражение их поверхностей может привести к серьезной инфекции. Следовательно, существует значительный интерес к разработке антимикробных материалов и поверхностей для применения в области здравоохранения и биомедицинских приборов, пищевой промышленности и индустрия личной гигиены

ЦЕЛЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОЕКТА

Целью данного проекта является разработка респираторов и хирургических масок нового поколения как средства антибактериальной и противовирусной защиты населения, посредством нанесения нано покрытий из TiO_2 и Al_2O_3 , легированных углеродом и ванадием, методом атомно-слоевого осаждения (АСО), что позволит не только задерживать бактерии и вирусы на поверхности материала, но и уничтожать их.

ЗАДАЧИ ПО ПРОЕКТУ

1. наладка технологии нанесения нанопокровов на фильтрующие материалы - порошки, пористые мембраны-внутреннюю поверхность пор мембран, мембран и фильтров для ИВЛ аппаратов и медицинских масок (респираторов), для очистки воздуха в местах массового скопления людей (медицинских помещениях, школах, детских садах, домах престарелых, и т.д.), чтобы улавливать и убивать находящиеся в воздухе бактерии и вирусы, используя технологию АСО из газовой фазы;
2. исследование физико-химических основ, а также выявления механизма антибактериальной активности нанопленок на основе TiO_2 и Al_2O_3 , легированных углеродом и ванадием, на различные штаммы микроорганизмов

Для оценки антибактериальной активности в качестве тестерных штаммов нами будут использованы музейные штаммы и клинические изоляты бактерий с множественной лекарственной устойчивостью *S. aureus*, *M. luteus*, *B. cereus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* и *Pr. vulgaris*, предоставленные Казанским институтом эпидемиологии и микробиологии. Оценка будет проводиться методом параллельных полос согласно стандартам ААТСС (ААТСС test method 100 — 1999); контроль — стандартными антисептиками; дыхательная активность- в ХТТ-тесте или с помощью флуоресцентного красителя SYTOX GREEN (Kim et al., PlosOne 2015); количественная оценка флоры - подсчетом КОЕ методом Drop plate (Herigstad et al., 2005, Baidamshina et al., Sci Rep 2017) как на универсальных (LB, TSB, Muller Hinton), так и на дифференциальных средах (среда Эндо для бактерий кишечных

бактерий, среда с цетримидом для синегнойной палочки, маннитол-солевая среда для стафилококка и другие). Поверхность материалов до и после нанесения антибактериального слоя, после кратковременного/долговременного контакта с бактериями будет исследоваться сканирующей электронной микроскопией (в центре аналитической микроскопии КФУ), атомно-силовой микроскопией для характеристики шероховатости поверхности и оценки устойчивости к биообрастанию.

3. Сравнение бактерицидных свойств респираторов, фильтрующий материал (порошок или мембрана) которого покрыт нано пленками TiO_2 и Al_2O_3 , легированных углеродом и ванадием, с помощью АСО, с целью выявления влияния легирования нано пленок TiO_2 и Al_2O_3 углеродом и ванадием, усиливая их антибактериальную активность при естественном (дневном) свете.

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ НИР:

При наличии на поверхности мелятблауна диоксида титана, кислород, взаимодействуя с клеточными мембранами бактерий, подавляет их ферментативную активность и уничтожает генетические супрамолекулы. В основе лежит способность диоксида титана под действием УФ-излучения окислять любое органическое соединение. Под действием излучения кислород образует радикалы ($O_2 + e \rightarrow 2O^*$), которые вступают в различные реакции, образуя озон ($O + O_2 \rightarrow O_3$) или синглетный кислород- нестабильную частицу с высокими окислительными способностями. В результате фотохимических превращений образуются гидроксил ионы (OH^-) и пергидроксид ионы (HO_2^-), которые разрушают микроорганизмы на поверхности частиц. Данная обработка инактивирует клетки бактерий и вирусов. Так, в случае *Escherichia coli*, обработка разрушает эндотоксин, вызывающий нарушение энергетического обмена в организме человека.

Конструктивные требования (включая технологические требования, требования по надежности, эксплуатации, техническому обслуживанию, ремонту, хранению, упаковке, маркировке и транспортировке):

Создаваемое покрытие тонкое и невидимо для человеческого глаза (наноразмерные <100 нм), но тем не менее, за счет превосходной адгезии к различным субстратам, оно обладает колоссальными защитными свойствами, так как хорошо покрывает все волокно. Предполагается, что ношение респиратора, т.е. эксплуатация, не будет иметь временных сроков и ограничений, за счет вышеизложенных уникальных свойств нанопленок, а значит особых конструктивных требований к данному продукту не имеется. Наноразмерная модификация поверхности (порядка 10-50 нм), обеспечиваемая АСО из паровой фазы, сводит к минимуму возможность потери других ключевых качеств текстиля (следовательно, масок и респираторов), таких как проницаемость, вес, воздухопроницаемость и т.д., полностью сохраняя их первоначальные характеристики и придает им дополнительно новые свойства, т.е., расширяет их антибактериальные и антивирусные свойства.

ПЛАН КОММЕРЦИАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА:

Целевой аудиторией является население, нуждающееся в защите от респираторных заболеваний и инфекций, в том числе и Министерство промышленности и торговли РФ, производители МедТехники (производители ИВЛ аппаратов и воздухоочистителей) и Материалов для медицины. Продукт будет общедоступен, в том числе для любых медицинских учреждений, т.к. как мы намерены организовать массовое производство. Каналы сбыта: дистрибьюторы, оптовые и розничные аптечные сети, медицинские учреждения. Исполь-

зубые нами технические ресурсы не дорогостоящие и источник поступления доходов будет идти от продажи респираторов. Коммерциализация будет осуществляться также через инвесторов. Для этого после завершения проекта мы планируем изготовить контрольный экземпляр масок и респираторов, фильтров для ИВЛ аппаратов и воздухоочистителей для демонстрации на Инновационных Технологических Выставках. Рекламирывать планируется через сайт Компании ООО «НаноТех» компании при ДГУ Университете.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном этапе нами уже проведено исследование методики нанесения ультратонких нанопленок TiO₂ и Al₂O₃ на поверхность полипропиленового материала, используемого для изготовления респираторов и текстильного материала для обычных хирургических масок на основе технологии низкотемпературного АСО с контролируемой толщиной.

Показана необходимость изучения фотокаталитических и антибактериальных свойств покрытий TiO₂ легированные углеродом и ванадием (TiV_xO_y, TiO₂-xСx, TiV_xCyOz). Хотя для TiO₂ существует много преимуществ по сравнению с другими полупроводниковыми фотокатализаторами, его ширина запрещенной зоны 3.0-3.4 эВ ограничивает применение в ультрафиолетовой (УФ) области электромагнитного спектра (≤ 387.5 нм). Поэтому разработка активного диоксида титана в видимой области света является одной из ключевых задач в области фотокатализа полупроводников. В данном проекте мы предлагаем использовать методы АСО и МСО для получения тонких функциональных покрытий с продвинутыми фотокаталитическими свойствами для усиления антибактериальных свойств TiO₂ путем легирования ванадием (TiV_xO_y), углеродом (TiO₂-xСx) и одновременно ванадием и углеродом (TiV_xCyOz) для усиления их фотокаталитических свойств в видимой части спектра (дневной свет, т.е., за счет возобновляемой энергии).

Подробные исследования антибактериальных материалов в настоящее время продолжаются для выявления природы антибактериальной активности TiVO_x и факторов, влияющих на механизм повышения антибактериальной активности.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. George S.M., Yoon B., Hall R.A., Abdulagatov A.I., Gibbs Z.M., Lee Y., Seghete D., Lee B.H., Molecular Layer Deposition of Hybrid Organic-Inorganic Films, Book chapter in «ALD of Nanostructured Materials» edited by N. Pinna & M. Knez, Wiley-VCH, U.S.A., 2011.
2. Lee B.H., Yoon B., Abdulagatov A.I., Hall R.A., George S.M., Growth and Properties of Hybrid Organic-Inorganic Metalcone Films Using Molecular Layer Deposition Techniques. Adv. Funct. Mater., 2013, 23(5), 532-546.
3. Abdulagatov A.I., Terauds K.E., Travis J.J., Cavanagh A.S., Raj R., George S.M., Pyrolysis of Titanicene Molecular Layer Deposition Films as Precursors for Conducting TiO₂/Carbon Compo-site Films. J. Phys. Chem. C. 2013. Vol.117. Issue 34. pp.17442–17450.
4. Periasamy P., Guthrey H., Abdulagatov A.I., Ndione P.F., Berry J.J., George S.M., Parilla A.P., Ginely D.S., O'Hayre R.P., Metal-Insulator-Metal Diodes: Role of the insulator layer on the diode performance. Adv. Mater., 2013. Vol. 25. Issue 9. pp.1301-1308.
5. Abdulagatov A.I., George S.M., Thermal Atomic Layer Etching of Silicon Nitride Using an Oxidation and «Conversion Etch» Mechanism. J. Vac. Sci. Technol. A. 2020, 38(022607) Editor's Pick.

6. K. Ashurbekova, K. Ashurbekova, I. Saric, E. Modin, M. Petravić, I. Abdulagatov, A. Abdulagatov, M. Knez, Molecular Layer Deposition of Hybrid Siloxane Thin Films by Ring Open-ing of Cyclic Trisiloxane (V3D3) and Azasilane, RSC Chemical Science, 2020, принять в печать
7. S.V. Sapozhnikov, N.V. Shtyrlin, A.R. Kayumov, A.E. Zamaldinova, A.G. Iksanova, E.V. Nikitina, E.S. Krylova, D.Yu. Grishaev, K.V. Balakin, Y.G. Shtyrlin New quaternary ammonium pyridoxine derivatives: synthesis and antibacterial activity, Medicinal Chemistry Research. — 2017. — P.1-15.
8. A. R Kayumov, E.J. Trizna, M.N. Yarullina, F.S. Akhatova, E.V. Rozhina, R.F. Fakhrullin, A.M. Khabibrakhmanova, A.R. Kurbangalieva, M. I. Bogachev, Complex interbacterial interactions in mixed biofilms as a key determinant of their antimicrobial treatment efficacy, Bio Rxiv. — 2018. — p. 334516
9. I. Sharafutdinov, Z. Shigapova, M. Baltin, N. Akhmetov, M. Bogachev, A. Kayumov, HtrA protease from *Bacillus subtilis* suppresses the bacterial fouling of the rat skin injuries. BioNano-Science. — 2016 — V.6(4). — P.564-567.
10. А.И. Абдулагатов, Кр. Ашурбекова, К.А. Ашурбекова, Р. Амашаев, М.Х. Рабаданов, И.М. Абдулагатов, Молекулярно — слоиое осаждение и термические превращения титан (алюминий) -ванадиевых гибридных органо-неорганических пленок. Журнал Прикладной Химии, 2018, т. 91, № 3, стр. 305-318.

РАЗРАБОТКА ИНЪЕКЦИОННОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА, СПОСОБСТВУЮЩЕГО РЕГЕНЕРАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Организация: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Проектная команда: Асякина А.С.¹, Мелконян К.И.²

1. Младший научный сотрудник ЦНИЛ КубГМУ

2. Заведующая ЦНИЛ ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день заболевания сердечно-сосудистой системы остаются основной причиной смерти людей во всем мире [1]. По данным ВОЗ ишемия входит в тройку самых распространенных причин смерти наряду с инсультом и хронической обструктивной болезнью легких [2]. Ежегодно от ССЗ умирает 17,5 миллионов человек, что составляет около 30% всех случаев смерти в мире. При этом прогнозы ВОЗ совершенно неутешительны — так, в 2030 году от ССЗ, в основном от болезней сердца и инсульта, может умереть около 23,6 миллионов человек [3]. Медикаментозная терапия в большинстве случаев носит поддерживающий характер, а хирургические вмешательства выполняют в тех ситуациях, когда мышце сердца уже нанесен значительный ущерб. На данный момент единственным радикальным способом лечения большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы остается пересадка сердца [4]. Нехватка донорских органов, реакции отторжения трансплантата и связанная с ними необходимость иммуносупрессивной терапии, а также морально-этические проблемы использования трупных доноров ограничивают применение этого метода в клинической практике. Существуют многочисленные методики создания синтетических или биологических конструкций, способных частично заместить поврежденную сердечную мышцу. Ряд исследований также рассматривает возможность клеточной терапии поражений сердца [5-10]. Однако их основной недостаток — стимуляция развития соединительной ткани (фиброзирование). Исходя из этого, перспективным представляется разработка биологического инъекционного препарата, способствующего полной регенерации миокарда и не вызывающего его ремоделирование.

В последнее время для лечения повреждений сердечной мышцы используются различные биоматериалы, так как они обладают способностью к пролонгированному высвобождению ангиогенных факторов и стимулированию регенерации в тканях [11-12]. Ранее были изучены свойства материалов как природного, так и синтетического происхождения, способных ремоделировать ткани после их имплантации [13]. Однако, несмотря на многообещающие результаты при изучении материалов с внесенными факторами роста или стволовыми клетками, высокая себестоимость их получения остановили продвижение этих методов лечения. В противоположность этому, терапия с помощью материалов без биологически активных веществ и клеток обладает значительным потенциалом благодаря возможности минимально инвазивного введения и их низкой стоимости. Например, инъекционные гидрогели на основе децеллюляризованного внеклеточного матрикса (ВКМ) мышц продемонстрировали значительный потенциал для лечения ишемических повреждений, уменьшения фиброза и улучшения сердечной функции после инфаркта миокарда (ИМ) на малых и крупных животных в эксперименте [14-16].

Клеточные методы лечения ИМ продемонстрировали эффективность в лабораторных условиях и в фазе I клинических испытаний, но понимание механизмов, которые лежат в основе лечения остается неполным. Наиболее перспективными в процессах регенерации миокарда являются мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Последние данные свидетельствуют о том, что стволовые клетки могут на самом деле обладать гораздо большей эффективностью, чем первоначально предполагалось, поскольку они могут образовывать клетки кардиального происхождения *in vitro* [17]. Кроме того, экспериментальное совместное культивирование МСК с кардиомиоцитами, по-видимому, улучшает сократительную функцию последних. Благодаря данным результатам было начато несколько клинических испытаний по инъекции МСК с целью восстановления сердечной функции у пациентов.

Однако вклад стволовых клеток в регенерацию сердца после ИМ требует более глубокого понимания. Разрабатываются препараты на основе гидрогелей, включающие различные клетки, биомолекулы, наночастицы и другие материалы, а результаты их использования показывают перспективность их применения для лечения кардиомиопатии и ишемической болезни сердца. Так, в исследовании Zhu S. и соавт. [18] использовался гидрогель, инкапсулирующий мезенхимальные стволовые клетки пуповины для лечения инфаркта миокарда. Следует заметить, что применение МСК пуповинной крови осложняется оптимизацией протоколов выделения/экспансии клеток, а также малым количеством самих клеток.

Также, следует отметить то, что добавление определенных факторов роста положительно влияет на регенеративные свойства не только сердечной ткани, но и других тканей организма. Так, например, в исследовании Shi Z. и соавт. [19] использовали бесклеточный инъекционный гидрогель на основе желатина с добавлением фактора SDF-1 α . Данный препарат способствовал пролиферации и миграции МСК их остеогенной дифференцировке и минерализации матрикса. В результате гидрогель продемонстрировал свою биосовместимость, остеогенную способность к формированию кости *in vitro* и *in vivo*.

Одним из ключевых этапов репарации поврежденного участка миокарда является восстановление его трофики. В современных клинических и экспериментальных исследованиях для этой цели используют клеточные технологии и цитокиновую терапию [20]. К настоящему времени фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) рассматривается как один из наиболее мощных регуляторов процессов ангиогенеза [21-23]. Согласно современным представлениям, VEGF инициирует процессы ангиогенеза в разные периоды эмбрионального и постнатального развития и индуцирует неоангиогенез — начальный этап ремоделирования миокарда в постинфарктный период [24,25]. Среди основных физиологических эффектов VEGF выделяют митогенный и цитопротекторный эффекты по отношению к эндотелиоцитам сосудов, пермеабилизирующий и хемотаксический эффекты [26,27]. В физиологических концентрациях VEGF необходим для выживания эндотелия, а его дефицит может способствовать апоптозу эндотелиальных клеток [28]. Экспрессию VEGF в периферических сосудах при ишемии конечностей изучали в многочисленных исследованиях.

Внутрисердечное введение VEGF после ИМ стимулировало систему цитопротекции и митогенной активности кардиомиоцитов, вызывало более выраженный ангиогенез во всех исследованных зонах миокарда наряду с длительной и более интенсивной лейкоцитарной инфильтрацией зоны некроза, активным коллагенообразованием в зоне некроза и формированием очагов склероза в интактном миокарде. Следовательно, выявленные побочные эффекты (более интенсивное коллагенообразование и развитие очагового кардиосклероза) требуют уточнения условий применения VEGF для коррекции ишемии органов и тканей [29].

В исследовании А.Г. Бабаевой и соавторы [30] оценивали влияние экстракта криоконсервированных фрагментов сердечной мышцы на некротизированный участок сердца. Мощность спектра нейрогуморальной регуляции и уменьшение выраженности цитолиза

в экспериментальной группе были аналогичны таковым у животных из контрольной группы, которые получали кардиопротекторный препарат Неотон. Однако разработка экстракта криоконсервированных фрагментов сердечной мышцы является трудоёмким процессом, также необходимы дальнейшие доклинические исследования.

Efraim Y. и соавт. [31] разработали инъекционные каркасы на основе солюбилизованного ВКМ сердца свиньи. Для получения заданных свойств геля его комбинировали с генипином или хитозаном. Было показано, что эти новые гибридные биоматериалы естественным образом заселяются мезенхимальными стволовыми клетками, поддерживая при этом высокую жизнеспособность и влияя на морфологию и организацию клеток. Их применение при лечении острого ИМ и после образования зрелой рубцовой ткани на крысиных моделях демонстрировало хорошие отдаленные результаты спустя 12 недель после инфаркта.

Таким образом, экспериментальная терапия инъекционными биоматериалами, ориентированная на восстановление внеклеточного матрикса в некротизированных участках миокарда, является одним из значимых направлений в медицине.

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе работы будут получены новые научные данные о механизмах регенерации сердечной мышцы: механизмы взаимодействия мезенхимных стволовых клеток с компонентами образцов обескелеченной сердечной мышцы, а также о направлениях их дифференцировки. При инкубации фрагментов децеллюляризированной сердечной мышцы в среде для культивирования клеточных линий будут сохраняться факторы роста, способные стимулировать пролиферацию и дифференцировку клеток. Эти данные можно будет использовать при разработке дизайна будущих исследований в области тканевой инженерии сердца, а также для углубленного понимания механизмов регенерации сердечной мышцы и участия в этом процессе клеточного микроокружения.

Предложенная нами оригинальная процедура децеллюляризации без использования синтетических детергентов (например, додецилсульфата натрия) позволяет сохранить коллагены I и III типов, эластин, гликозаминогликаны и биологически активные вещества ВКМ сердца.

Впервые будет дана оценка жизнеспособности, дифференцировки, адгезии и пролиферации мезенхимальных стволовых клеток в присутствии фрагментов обескелеченной сердечной мышцы. Будут получены данные об эффективности использования разработанного биопрепарата для стимуляции регенераторного потенциала миокарда.

Цель исследования

Экспериментально обосновать эффективность регенерации повреждений миокарда с помощью биологического препарата на основе фрагментов ацеллюлярной сердечной мышцы и метаболитов мультипотентных стволовых клеток в модели ишемии миокарда.

ЗАДАЧИ

1. разработать оптимальную методику создания бесклеточного биологического матрикса сердца методом поэтапной детергентно-энзиматической децеллюляризации;
2. провести экспериментальную сокультивацию мезенхимальных стволовых клеток крысы в присутствии фрагментов децеллюляризированной сердечной ткани с целью получения метаболитов преколонизирующей среды;
3. провести сравнительную оценку дифференцировки мезенхимальных стволовых в полученных биологических препаратах *in vitro*;

4. провести сравнительный подбор оптимальной методики введения продуктов метаболизма клеточного компонента (прекондиционная среда);
5. оценить эффективность инъекционного биологического препарата при лечении модельной ишемии миокарда у экспериментальных животных *in vivo*.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ АППАРАТ

1. детергентно-энзиматический метод (получение обескелеченного матрикса сердца);
2. оценка цитотоксических свойства каркаса сердечной мышцы в отношении стволовых клеток методом флуоресцентной микроскопии;
3. культуральный метод — необходим для сокультивации мезенхимальных стволовых клеток крысы в присутствии фрагментов децеллюляризированной сердечной ткани с целью получения метаболитов прекодиционной среды;
4. моделирование ишемического повреждения сердечной мышцы у лабораторных животных;
5. цитологическое и гистологическое исследование для оценки влияния биопрепарата на организм животного до и после введения инъекций с помощью методов иммуногистохимии, световой и флуоресцентной микроскопии;
6. метод проточной цитометрии (маркер эндотелиальных клеток CD105, CD34, CD31, маркер дифференцировки в кардиомиоциты — GATA-4, Nkx 2.5);
7. регистрация ЭКГ в стандартных отведениях — необходима для функциональной оценки процесса формирования и лечения ишемии миокарда;
8. статистический метод — для обработки количественных данных, получаемых в ходе исследования.

ОБЩИЙ ПЛАН РАБОТ ПО РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА

1. Забор донорского сердца у крыс породы Вистар;
2. Проведение детергентно-энзиматической децеллюляризации сердечной ткани (определение экспозиции и концентрации растворов, оценка степени удаления клеток и очистки от антигенного материала);
3. Оценка цитотоксических свойства обескелеченного каркаса сердечной мышцы в отношении стволовых клеток;
4. Совместное культивирование МСК с фрагментами децеллюляризированной сердечной мышцы в полной питательной среде (ППС) (необходимо для выхода метаболитов из сердечной мышцы в ППС);
5. Оценка дифференцировки МСК на 3, 7, 14, 18 сутки после засеивания на флаконы культуральными методами и методами проточной цитометрии;
6. Разработка технологии создания инъекционного биологического препарата на основе среды, используемой после культивирования стволовых клеток в присутствии децеллюляризированных фрагментов сердечной мышцы;
7. Моделирование ишемического повреждения сердечной мышцы у лабораторных животных — лигирование левой передней нисходящей коронарной артерии;
8. Определение оптимального режима введения прекодиционной среды (биологического препарата) через стент в сердечную мышцу животным с ишемическим повреждением сердечной мышцы с учетом эффекта дозозависимости;

9. Оценка отдаленных результатов экспериментального лечения на 2, 8, 14, 20 сутки (гистологическое и иммуногистохимическое исследование для оценки регенерации повреждения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, будет разработан экспериментальный биопрепарат, способствующий регенерации миокарда, который будет поддерживать адгезию и жизнеспособность клеток миокарда в долгосрочной перспективе, а также в ходе исследования будут получены фундаментальные данные о механизмах взаимодействия мезенхимальных стволовых клеток с компонентами обескелеченных фрагментов сердечной мышцы, о направлениях их дифференцировки. В ходе работы будут получены новые научные данные о механизмах регенерации сердечной мышцы.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Искаков, Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Е.Б. Искаков // Медицина и экология. — 2017, — № 2 (83). — С. 19-28.
2. Рейн, В.А. Общие вопросы и биоэтическая проблематика применения тканеинженерных конструкций при сердечно-сосудистых заболеваниях [Текст] / В.А. Рейн, Д.М. Узденова // Сборник избранных статей Региональной научно-практической конференции по биоэтике — Ростов-на-Дону, 2021. — С. 29-34.
3. Жиленков, Н.А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Н.А. Жиленков, // Актуальные проблемы здоровьесбережения в современном обществе: Сборник научных статей III-й Всероссийской научно-практической конференции — Курск, — 2021. — С. 46-48.
4. Иванов, Д.О. Заболевания сердечно сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы [Текст] / Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, Р.Х. Ломовцева // Медицина и организация здравоохранения. — 2019. — Т. 4. — № 2. — С. 4-12.
5. Jiang, B. Stem cell therapy of myocardial infarction: a promising opportunity in bioengineering [Text] / B. Jiang, L. Yan, J.G. Shamul, M. Nakun, X. He // Advanced therapeutics. — 2020. — V. 3. — № 3. — P. 1900182.
6. Курсова, Л.В. Кардиомиобласты, полученные из мезенхимальных стволовых клеток, в комплексном лечении лучевых повреждений сердца [Текст] / Л.В. Курсова, А.Г. Коноплянников, М.А. Коноплянников, С.Ш. Кальсина, И.Н. Иванова // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2017. — Т. 57. — № 1. — С. 5-11.
7. Немков, А.С. Качество жизни у больных с ишемической болезнью сердца после применения клеточной терапии [Текст] / А.С. Немков, С.А. Белый, Ю.А. Нестерук, С.Н. Бурнос, В.И. Лукашенко, В.А. Крейль, А.Е. Кобак // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. — 2012. — Т. 171. — № 1. — С. 16-20.
8. Докшин, П.М. Современные проблемы и перспективы развития клеточной терапии на основе мезенхимных клеток сердца в восстановлении сократительной функции миокарда [Текст] / П.М. Докшин, А. Бейркдар, А.Б. Малашичева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2021. — Т. 10. — № 3. — С. 72-78.
9. Соколова, М.О. Клеточные технологии для восстановления функциональной ткани сердца [Текст] / М.О. Соколова, Д.А. Решеткина, В.Е. Чернов, А.К. Иванова // Изве-

- стия Российской Военно-медицинской академии. — 2020. — Т. 39. — № S3-1. — С. 181-185.
10. Lukomska, B. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy [Text] / B. Lukomska, L. Stanaszek, E. Zuba-Surma, P. Legosz, S. Sarzynska, K. Drela // *Stem cells international*. — 2019. — V. 2019.
 11. Smagul, S. Biomaterials loaded with growth factors/cytokines and stem cells for cardiac tissue regeneration [Text] / S. Smagul, Y. Kim, A. Smagulova, K. Raziyeva, A. Nurkesh, A. Saparov // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — V. 21. — № 17. — P. 5952.
 12. Reis, L.A. Biomaterials in myocardial tissue engineering [Text] / L.A. Reis, L.L. Chiu, N. Feric, L. Fu, M. Radisic // *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. — 2016. — V. 10. — № 1. — P. 11-28.
 13. Brennan, M.Á. Biomaterials functionalized with MSC secreted extracellular vesicles and soluble factors for tissue regeneration [Text] / M.Á. Brennan, P. Layrolle, D.J. Mooney // *Biomaterials* // *Advanced functional materials*. — 2020. — V. 30. — № 37. — P. 1909125.
 14. Ifkovits, J.L. Injectable hydrogel properties influence infarct expansion and extent of postinfarction left ventricular remodeling in an ovine model [Text] / J.L. Ifkovits, E. Tous, M. Minakawa, M. Morita, J.D. Robb, K.J. Koomalsingh, J.H. Gorman, R.C. Gorman, J.A. Burdick // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2010. — V. 107. — № 25. — P. 11507-11512.
 15. Lin, Y.D. Intramyocardial peptide nanofiber injection improves postinfarction ventricular remodeling and efficacy of bone marrow cell therapy in pigs [Text] / Y.D. Lin, M.L. Yeh, Y.J. Yang, D.C. Tsai, T.Y. Chu, Y.Y. Shih, M.Y. Chang, Y.W. Liu, A.C.L. Tang, T.Y. Chen, C.Y. Luo, K.C. Chang, J.H. Chen, H.L. Wu, T.K. Hung, P.C.H. Hsieh // *Circulation*. — 2010. — V. 122. — № 11 — P. S132-S141.
 16. Kofidis, T. Novel injectable bioartificial tissue facilitates targeted, less invasive, large-scale tissue restoration on the beating heart after myocardial injury [Text] / T. Kofidis, D.R. Lebl, E.C. Martinez, G. Hoyt, M. Tanaka, R.C. Robbins // *Circulation* — 2005. — V. 112. — № 9 — P. I-173-I-177.
 17. Cashman, T.J. Mesenchymal stem cells for cardiac therapy: practical challenges and potential mechanisms [Text] / T.J. Cashman, V. Gouon-Evans, K.D. Costa // *Stem Cell Reviews and Reports*. — 2013. — V. 9. — № 3. — P. 254-265.
 18. Zhu, S. Injectable conductive gelatin methacrylate/oxidized dextran hydrogel encapsulating umbilical cord mesenchymal stem cells for myocardial infarction treatment / S. Zhu, C. Yu, N. Liu, M. Zhao, Z. Chen, J. Liu, P. Zhu [Text] // *Bioactive materials*. — 2022. — V. 13. — P. 119-134.
 19. Shi, Z. Nano-silicate-reinforced and SDF-1 α -loaded gelatin-methacryloyl hydrogel for bone tissue engineering [Text] / Z. Shi, Y. Xu, R. Mulatibieke, Q. Zhong, X. Pan, Y. Chen, Q. Lian, X. Luo, Z. Shi, Q. Zhu // *International journal of nanomedicine*. — 2020. — V. 15. — P. 9337.
 20. Mohy, A. B. M. et al. Autologous in vitro expanded mesenchymal stem cell therapy for human old myocardial infarction / B. Nikbin, H.M.R. Mohamad, M. Sanatkar, M. Gasemi, H. Mirkhani, H. Radmehr, M. Salehi, M. Eslami, P.A. Farhig, R.S.H. Emami, Al M.M. Ghasemi, A.A. Soleymani, M.K. Ali, A. Ghavamzadeh // *Archives of Iranian Medicine*. — 2007. — T. 10. — №. 4. — C. 467-473.
 21. Zisa, D. Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a key therapeutic trophic factor in bone marrow mesenchymal stem cell-mediated cardiac repair / A. Shabbir, G. Suzuki, T.

- Lee // *Biochemical and biophysical research communications*. — 2009. — Т. 390. — №. 3. — С. 834-838.
22. Liu, G. Transforming growth factor β and its role in heart disease / G. Liu, C. Ma, H. Yang, P.Y. Zhang // *Experimental and therapeutic medicine*. — 2017. — Т. 13. — №. 5. — С. 2123-2128.
23. Wu, Y. Release of VEGF and BMP9 from injectable alginate based composite hydrogel for treatment of myocardial infarction / Y. Wu, T. Chang, W. Chen, X. Wang, J. Li, Y. Chen, Y. Zhang // *Bioactive materials*. — 2021. — Т. 6. — №. 2. — С. 520-528.
24. Pennella, S. Does stem cell therapy induce myocardial neoangiogenesis? Histological evaluation in an ischemia/reperfusion animal model / S. Pennella, L.R. Bonetti, M. Migaldi, A. Manenti, R. Lonardi, E. Giuliani, A.V. Mattioli // *Journal of cardiovascular medicine*. — 2017. — Т. 18. — №. 4. — С. 277-282.
25. Kim, J. YAP/TAZ regulates sprouting angiogenesis and vascular barrier maturation / J. Kim, Y.H. Kim, J. Kim, H. Bae, D.H. Lee, K.H. Kim, G.Y. Koh // *The Journal of clinical investigation*. — 2017. — Т. 127. — №. 9. — С. 3441-3461.
26. Sid-Otmane, C. Mesenchymal stem cell mediates cardiac repair through autocrine, paracrine and endocrine axes / C. Sid-Otmane, L.P. Perrault, H.Q. Ly // *Journal of Translational Medicine*. — 2020. — Т. 18. — №. 1. — С. 1-9.
27. Нейматзаде, Т.А. Роль мезенхимальных стволовых клеток в стимуляции процессов клеточной регенерации тканей / Т.А. Нейматзаде // *Хирургия. Восточная Европа*. — 2017. — Т. 6. — №. 3. — С. 348-356.
28. Nguyen-Truong, M. Current status of myocardial restoration via the paracrine function of mesenchymal stromal cells / M. Nguyen-Truong, P. Hematti, Z. Wang // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. — 2021. — Т. 321. — №. 1. — С. H112-H127.
29. Dremina, N.N. Effect of endothelial growth factor on postinfarction remodeling of rat myocardium [Text] / N.N. Dremina, I.A. Shurygina, E.L. Lushnikova, L.M. Nepomnyashchikh // *Bulletin of experimental biology and medicine*. — 2009. — V. 148. — №. 3. — P. 441-446.
30. Бабаева, А.Г. Влияние экстракта сердца поросят на некроз миокарда [Текст] / А.Г. Бабаева, Н.А. Чиж, С.Е. Гальченко, Б.П. Сандомирский // *Експериментальна і клінічна медицина*. — 2013. — Т. 59. — №. 2. — С. 28-33.
31. Efraim, Y. Biohybrid cardiac ECM-based hydrogels improve long term cardiac function post myocardial infarction [Text] / Y. Efraim, H. Sarig, N.C. Anavy, U. Sarig, E. de Berardinis, S.Y. Chaw, M. Krishnamoorthi, J. Kalifac, H. Bogireddi, T.V. Duc, T. Kofidis, L. Baruch, F.Y.C. Boey, S.S. Venkatraman, M. Machluf // *Acta Biomaterialia*. — 2017. — V. 50. — P. 220-233.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Организация: ФГБУ «ИВ НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Проектная команда: Баев Т.О.¹, Панова И.А.², Назаров С.Б.³

1. Аспирант по специальности 3.1.4. — акушерство и гинекология, врач акушер-гинеколог для дежурств в вечерне-ночное время акушерского физиологического отделения ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России

2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии

3. Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией клинической биохимии и генетики

АКТУАЛЬНОСТЬ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Гипертензивные расстройства в период беременности имеют высокую медико-социальную значимость для системы здравоохранения во всем мире. Это продиктовано высокой распространенностью, сложностью этиопатогенеза, а также недостаточной эффективностью лечебно-профилактических мероприятий данных осложнений беременности (1, 2, 3, 4, 5).

В настоящее время частота гипертензивных расстройств в Российской Федерации составляет от 5% до 30%, что обусловлено не только увеличением возраста беременных женщин, но и распространенности у них экстрагенитальной патологии (7, 8, 9). Оказывая отрицательное влияние на течение беременности и будущий прогноз для жизни женщины и ее ребенка (10, 11, 12), гипертензивные расстройства вносят отдельный вклад в структуру причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (13, 14, 15, 16).

В настоящее время считается общепризнанным, что развитие гипертензивных расстройств у беременных — это результат сочетания целого спектра патогенетических событий (переокисление липидов, иммунные расстройства, системный воспалительный ответ) (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23), которые оказывая повреждающее воздействие на эндотелий сосудов, запускают механизм поражения микроциркуляторного русла с последующим развитием полиорганной недостаточности (24, 25, 26, 27, 28).

С внедрением в практику метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), появились данные о характере изменений сосудов МЦ, сформирована концепция эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных с артериальной гипертензией (АГ) (29, 30, 31). Рядом авторов отмечено, что АГ ассоциирована с различными нарушениями МЦ (32,33,26). Данные о применении метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в акушерской практике, в частности у беременных с АГ, немногочисленны. Опыт использования ЛДФ показал, что для беременных с преэклампсией (ПЭ) характерно формирование патологических типов МЦ, выраженность которых зависит от степени тяжести заболевания (34).

Клеточный метаболизм, как составная часть системы микроциркуляции (МЦ), является энергозависимым процессом, требующим адекватной доставки кислорода, которая реализу-

ется сосудами микроциркуляторного русла (МЦР) (35). Применение метода лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС), позволяющего оценить функциональное потребление кислорода тканями, и как следствие клеточного метаболизма, у беременных с АГ ранее не проводилось.

Известно, что большая роль в развитии микроциркуляторных расстройств при АГ принадлежит структурно-функциональным свойствам эритроцитов, определяющих реологические свойства крови (36, 37). Несмотря на исследования, посвященные изучению морфометрических показателей эритроцитов при ПЭ, данные о направленности их изменений немногочисленны (38, 39). Результаты исследований функциональных свойств эритроцитов, в частности агрегационной способности, у беременных с ПЭ также разноречивы. Ряд авторов отмечают повышение агрегации эритроцитов при ПЭ (40, 41, 42), тогда как другие, напротив, указывают на ее снижение (43).

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии АГ, ПЭ и ее осложнений подтверждается многими авторами (44, 45, 46). Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является эндогенный тиол — гомоцистеин (Гц) (47, 48, 49). Взаимосвязь гипергомоцистеинемии у беременных с АГ установлена большинством авторов (50, 51, 52, 53). В свою очередь, сведения об изучении другого тиола — сероводорода, имеющего эндотелиальное происхождение, немногочисленны и разнонаправлены (54, 55, 56). Основной концепцией формирования АГ является повышение тонуса сосудов, который находится под контролем различных факторов (58). Одним из таких факторов служит катестатин — нейропептид, оказывающий системное и местное влияние на сосудистый тонус (59). На сегодняшний день данные о содержании катестатина у беременных с АГ единичны и свидетельствуют как о повышении, так и снижении данного нейропептида (60, 61).

Вышеуказанное определяет актуальность выбранной темы и необходимость комплексного исследования состояния микроциркуляции и ее регуляции при гипертензивных расстройствах различного генеза у беременных женщин.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ.

Впервые проведена комплексная оценка состояния микроциркуляции и ее регуляции у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств.

Установлено, что при всех гипертензивных расстройствах отмечается повышение агрегационной способности и сорбционной емкости гликокаликса эритроцитов.

Впервые показано, что при всех видах гипертензивных расстройств снижается плазменный уровень катестатина, в большей степени при тяжелой преэклампсии. При преэклампсии, независимо от степени ее тяжести, уровень катестатина коррелирует со значениями систолического артериального давления.

Установлено, что у беременных с преэклампсией, независимо от степени тяжести, в периферической крови снижается уровень сероводорода.

Показано, что при всех видах гипертензивных расстройств по данным лазерной доплеровской флоуметрии имеет место нарушение микроциркуляции и ее регуляции, проявляющееся снижением активных механизмов регуляции микрокровотока. При хронической артериальной гипертензии выявлено увеличение вклада пассивных факторов регуляции кровотока. Установлено, что при умеренной преэклампсии и хронической артериальной гипертензии повышается уровень тканевой перфузии и чаще формируется гиперемический тип микроциркуляции. При тяжелой преэклампсии и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией снижается уровень тканевой перфузии и преобла-

дают спастический и застойно-стазический типы микроциркуляции. При преэклампсии показатель микроциркуляции коррелирует с уровнем систолического артериального давления.

Впервые установлена связь перфузионно-метаболических нарушений у беременных с различными формами гипертензивных расстройств. При тяжелой преэклампсии выявлено снижение, а при хронической артериальной гипертензии — увеличение функционального потребления кислорода тканями, и как следствие усиление клеточного метаболизма. При умеренной преэклампсии и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией показатель функциональной потребности кислорода тканями не изменяется.

Впервые установлено, что показатель микроциркуляции, определенный методом лазерной доплеровской флоуметрии, в совокупности с уровнем среднего артериального давления при поступлении в стационар являются прогностическими критериями церебральной ишемии у детей от матерей с преэклампсией.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании изучения состояния микроциркуляции и ее регуляции у женщин с гипертензивными расстройствами при беременности разработать новые диагностические критерии данных осложнений и прогностические критерии перинатальной патологии у новорожденных.

ЗАДАЧИ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ клинико-anamnestических данных, характера течения беременности и родов, состояния новорожденных у беременных с различными формами гипертензивных расстройств, выявить факторы риска осложнений беременности и перинатальной патологии.

Оценить морфофункциональные показатели эритроцитов у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.

Определить содержание эндогенных тиолов (сероводорода, гомоцистеина) и нейропептида катестатина в периферической крови у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.

Исследовать состояние сосудов микроциркуляции и клеточного метаболизма у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза.

Выявить дополнительные диагностические и дифференциально-диагностические критерии гипертензивных расстройств, новые прогностические критерии перинатальной патологии у новорожденных.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Исследование проводилось на базе акушерской клиники ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (директор — д.м.н., профессор, А.И. Малышкина). Лабораторные исследования выполнялись в лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (зав. лабораторией — д.м.н., профессор, С.Б. Назаров). Функциональные обследования проводились в кабинете функциональной диагностики на базе консультативно-диагностического отделения (зав. отделением — О. В. Тихомирова).

В исследование вошли 137 беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза, которые в зависимости от формы АГ были разделены на группы: 1-я — 69 женщин

с ПЭ (код МКБ X O14), 2-я — 38 женщин с ХАГ (код МКБ X O10.0), 3-я — 30 женщин с ХАГ с присоединившейся ПЭ (код МКБ X O11). Беременные из группы с ПЭ в зависимости от степени тяжести ПЭ были разделены на две подгруппы: первую составили 35 женщин с умеренной ПЭ (код МКБ X O14.0), вторую — 34 женщины с тяжелой ПЭ (код МКБ X O14.1). Группу контроля составили 54 беременные женщины без признаков гипертензивных расстройств.

Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Материал для исследования служила периферическая венозная кровь, взятая при поступлении в стационар до начала лечения.

КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Все пациентки обследованы, согласно клиническим рекомендациям, «Нормальная беременность» (2021 г.), «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 г.) «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021 г.).

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ.

- Анализ количественно-морфометрической характеристики эритроцитов проводился на гематологическом анализаторе ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA);
- Исследование спонтанной агрегационной способности эритроцитов проводилось прямым оптическим методом при помощи светового микроскопа;
- Оценка сорбционной способности эритроцитов, сорбционной емкости гликокаликса определялись по степени поглощения витального красителя при помощи спектрофотометра Solar PV 1251C (ЗАО «Солар» Беларусь);
- Содержание сероводорода в сыворотке крови определяли методом Qu K.et al. (2006) на спектрофотометре Solar PV 1251C (Беларусь);
- Уровень гомоцистеина (мкмоль/л) определяли в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции на анализаторе Immulite 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) с использованием тест-систем фирмы Siemens (США).
- Содержание катестатина (нг/мл) определяли в плазме крови методом ИФА на микропланшетном ридере EL808 (BioTek Instruments Inc., США) с помощью тест-системы «RayBiotech» (США).

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Исследование состояния микрососудов в коже передней поверхности левого предплечья выполнялось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока — ЛАКК-М (ООО НПП «Лазма», Москва).

Оценка состояния клеточного метаболизма проводилась методом лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока — ЛАКК-М (ООО НПП «Лазма», Москва).

Математический анализ полученных данных проводился при помощи пакета прикладных программ: «Microsoft Office 2013», «Statistica for Windows 12.0, StatSoftInc.», «MedCalc v7.4.4.1». Применялись непараметрические методами исследования — U-критерий Ман-

на-Уитни и двухточечный критерий Фишера (Fisher exact 2-tail) (при $p < 0,05$ различия считались значимыми). Данные представлены в следующем виде: Me (Q25% — Q75%), где Me — медиана с указанием 25-го и 75-го перцентилей распределения. Расчет факторов риска проводилось при помощи программы «Open Epi» (<http://www.openepi.com>) с определением 95%-го доверительного интервала (расчет значений отношения шансов — ОШ, доверительного интервала — ДИ при уровне значимости 95%). Оценка диагностической и дифференциально-диагностической значимости полученных данных проводилась с использованием ROC-анализа. С целью выявления корреляционной связи между признаками использовался метод ранговой корреляции Спирмена для непараметрических данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст беременных женщин варьировал от 18 до 45 лет. Средний возраст беременных с ХАГ (36,0 (31,0;40,0) лет), в том числе при наличии ПЭ (37,0 (34,0;39,0) лет), был выше, чем в группах контроля (29,5 (25,0;34,0) лет), с ПЭ (28,0(25,0;34,0) лет) ($p < 0,05$ во всех случаях), преимущественно за счет возрастной группы старше 36 лет ($p < 0,05$ во всех случаях). Полученные результаты согласуются с литературными данными, указывающими на зависимость между возрастом женщины и частотой развития ПЭ во время беременности (61, 62).

Анализ структуры экстрагенитальных заболеваний показал, что хронический пиелонефрит и желчнокаменная болезнь значимо чаще встречались в группе ХАГ с присоединившейся ПЭ (33,3% и 16,7% соответственно) по сравнению с группой контроля (11,1% и 0%) и с ПЭ (13,0% и 1,4%) ($p < 0,05$ во всех случаях). По данным литературы, наличие экстрагенитальной патологии служит неблагоприятным фоном, который осложняет не только течение беременности, но и ухудшает ее прогноз и исход (63). Наличие патологии мочевыделительной системы оказывает значительный вклад в развитие ПЭ. Это связано с действием уремических токсинов и инфекционных возбудителей на эндотелиальную выстилку сосудов, приводя к деструкции эндотелиальных клеток, развитию эндотелиальной дисфункции и эндотелиозу, характерных для ПЭ (64).

У беременных с ПЭ (27,5%), ХАГ (71,1%) и ХАГ с присоединившейся ПЭ (30,0%) значимо чаще встречалось ожирение по сравнению с группой контроля (11,1%) ($p < 0,05$ во всех случаях). При этом у беременных с ХАГ частота данной патологии была выше по сравнению с другими группами ($p < 0,05$ во всех случаях). Наличие ожирения является фактором риска развития ПЭ и связано с избыточной продукцией жировой тканью различных биологически активных веществ, оказывающих негативное влияние на инвазию цитротрофобласта, а также участвующих в формировании системного воспалительного ответа и дисфункции сосудистого эндотелия (65).

Беременные с гипертензивными расстройствами (31,9% при ПЭ, 55,3% при ХАГ, 30,0% при ХАГ с ПЭ) значимо чаще имели отягощенный анамнез по ГБ по сравнению с группой контроля (5,60%) ($p < 0,05$ во всех случаях). Установлено, что наличие отягощенного анамнеза по ГБ является фактором риска ПЭ (ОШ=7,84; ДИ 2,38-34,8), что согласуется с данными литературы (18).

При анализе осложнений беременности было выявлено, что плацентарная недостаточность (ПН) чаще развивалась у беременных с ПЭ (42,0%, ОШ=8,91; ДИ 3,07-31,8) и ХАГ с ПЭ (30,3%, ОШ=5,23; ДИ 1,47-21,5) по сравнению с группой контроля (7,4%) ($p < 0,05$ во всех случаях). Задержка роста плода (ЗРП) так же значимо чаще диагностировалась у женщин с ПЭ (27,5%, ОШ=9,73; ДИ 2,45-64,7) и ХАГ с ПЭ (30,3%, ОШ=10,7; ДИ 2,34-78,6) по сравнению с контролем (3,7%) и ХАГ (7,9%) ($p < 0,05$ во всех случаях). Известно, что ПН и ЗРП — следствие нарушения дифференцировки и инвазии трофобласта, приводящих к перфузионным расстройствам в плаценте (14).

Частота преждевременных родов была значимо выше у беременных с ПЭ (66,7%, ОШ=101,9; ДИ 18,0-2198) и ХАГ с ПЭ (70,0%, ОШ=18,6; ДИ 5,38-78,1) по сравнению с контролем (0%) и с ХАГ (10,5%) ($p<0,05$ во всех случаях).

При оценке состояния здоровья новорожденных было выявлено, что у беременных с ПЭ и ХАГ с ПЭ повышается частота рождения детей в состоянии асфиксии (32,4%, ОШ=24,8; ДИ 4,34-537,6 и 31,0%, ОШ=15,2; ДИ 2,28-358,9), перинатальной патологии у детей (79,4%, ОШ=13,4; ДИ 5,71-33,1 и 86,2%, ОШ=7,47; ДИ 2,27-29,5), в том числе ЗРП (26,5%, ОШ=6,04; ДИ 1,80-27,1 и 31,0%, ОШ=15,3; ДИ 2,28-358,9), перинатального поражения ЦНС (48,5%, ОШ=23,2; ДИ 6,06-152,3 и 44,8%, ОШ=13,2; ДИ 2,97-94,8), инфекций, специфичных для неонатального периода (44,1%, ОШ=20,1; ДИ 5,21-131,6 и 48,3%, ОШ=16,0; ДИ 3,61-115,3). Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, указывающих на негативное влияние гипертензивных расстройств на течение и исход беременности, как для матери, так и для ее ребенка (15, 66).

Развитие гипертензивных расстройств при беременности увеличивает нагрузку на систему кровообращения, в том числе на систему МЦ. Неотъемлемой частью системы МЦ являются эритроциты, структурно-функциональные свойства которых определяют адекватность тканевой перфузии и газообмена на уровне микрососудов (67). С целью исследования эритроцитарного звена МЦ у беременных с различными формами АГ, было проведено исследование морфофункциональных свойств эритроцитов.

При анализе количественно-морфометрических показателей было установлено, что средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците (МСНС) была значимо выше у беременных с АГ (при ПЭ — 36,3 (34,9;37,3) г/дл, при умеренной ПЭ — 36,2 (34,8;37,4) г/дл, при тяжелой ПЭ 36,5 (35,2;37,2) г/дл, при ХАГ с ПЭ — 36,2 (35,5;37,5) г/дл) по сравнению с контролем (35,4 (34,4;36,5) г/дл) ($p<0,05$ во всех случаях). Наряду с этим, только у беременных с ПЭ (14,5 (13,9;15,1)%) (преимущественно за счет тяжелой ПЭ (14,7 (13,7;16,2)%) степень анизоцитоза (RDW) эритроцитов была значимо выше, чем в контроле (13,9 (13,5;14,6)%) и в группе с ХАГ с ПЭ (14,0% (13,1;14,5)%) ($p<0,05$ во всех случаях). В литературе имеются данные о количественных параметрах эритроцитов у беременных с АГ, тогда как сведения об их морфометрических показателях немногочисленны (68, 69). Вероятной причиной изменений морфометрических показателей может служить повреждающее воздействие на них целого спектра патогенетических событий при ПЭ (70, 71). Прочность мембраны эритроцитов определяется вязкостью их цитоплазмы, которая зависит от МСНС, а ее снижение может носить компенсаторный характер, обеспечивающий высокую осмотическую стабильность клетки (72). Повышение МСНС, возможно, является следствием срыва компенсаторных механизмов, приводящее к увеличению вязкости цитоплазмы, и, как следствие к снижению стабильности эритроцитов. Выявленное увеличение RDW у беременных с ПЭ согласуется с данными литературы, указывающими на связь высоких значений данного показателя с ПЭ (40). Возможной причиной подобных изменений является высокая эритропоэтическая активность эритроцитов, и как следствие увеличение в периферической крови незрелых и больших по размеру клеток эритроцитарного звена (73).

Анализ функциональных свойств эритроцитов показал, что во всех группах с гипертензивными расстройствами отмечалось увеличение среднего размера агрегата (CPA) (при ПЭ — 7,11 (5,98;8,51) отн. ед.; при умеренной ПЭ — 7,02 (5,98;8,42) отн. ед.; при тяжелой ПЭ — 7,11 (5,98;8,6) отн. ед.; при ХАГ — 7,47 (5,9;8,36) отн. ед.; при ХАГ с ПЭ — 7,46 (6,41;8,54) отн. ед.) и показателя агрегации (ПА) (при ПЭ — 3,04 (2,52;3,74) отн. ед.; при умеренной ПЭ — 3,28 (2,6;3,83) отн. ед.; при тяжелой ПЭ — 2,93 (2,31;3,62) отн. ед.; при ХАГ — 3,32 (2,62;3,89) отн. ед.; при ХАГ с ПЭ — 3,32 (2,65;3,87) отн. ед.); и как следствие снижение процента не вовлеченных в агрегат эритроцитов (ПНА) (при ПЭ — 21,8

(15,9;28,2) %; при умеренной ПЭ — 19,4 (15,8;25,1) %; при тяжелой ПЭ — 22,5 (16,3;32,4) %; при ХАГ — 19,3 (15,7;24,6) %) по сравнению с группой контроля, где данные показатели составили — СРА — 6,45 (5,73;7,0) отн. ед., ПА — 2,44 (2,12;30,4) отн. ед., ПНЭ — 30,1 (20,7;35,9) % ($p < 0,05$ во всех случаях).

При исследовании сорбционных свойств эритроцитов было установлено, что сорбционная емкость гликокаликса эритроцитов (СЕГ) у беременных с ПЭ (22,0 (18,0;28,0) отн. ед.), в том числе при умеренной (22,5 (19,0;28,0) отн. ед.) и тяжелой ПЭ (23,0 (19,0;26,5) отн. ед.), а так же при ХАГ (23,5 (20,0;26,5) отн. ед.) и ХАГ с ПЭ (23,0 (18,0;26,0) отн. ед.) была выше, чем в группе контроля, где значения данного показателя составили — 19,0 (15,0;22,0) отн. ед. ($p < 0,05$ во всех случаях). Согласно данным литературы СЕГ пропорциональна содержанию белков и липидов в мембране эритроцитов и отражает их архитектуру. Возможно, дезорганизация этих компонентов клеточных мембран эритроцитов, в частности гликокаликса клеток, изменяет его сорбционные свойства, что выражается усилением их окрашивания красителем (74). Выявленное нами повышение агрегационной способности эритроцитов может быть обусловлено снижением в гликокаликсе гликопротеинов, определяющих отрицательный заряд мембраны, снижение которого уменьшает силу отталкивания между клетками (41).

Считается, что дисфункция эндотелия, характерная для всех форм АГ при беременности, является одной из причин микроциркуляторных расстройств в жизненно важных органах, развития полиорганной недостаточности (74). Результаты исследования содержания гомоцистеина (Гц), показали, что его содержание в периферической крови у беременных с АГ (при ПЭ 8,22 (6,71;11,7) мкмоль/л), при умеренной ПЭ 8,14 (6,13;10,3) мкмоль/л, при тяжелой ПЭ 8,35 (7,0;12,4) мкмоль/л, при ХАГ 6,82 (5,05;9,1) мкмоль/л, при ХАГ с ПЭ 8,2 (5,07;12,3) мкмоль/л) были выше, чем в группе контроля (4,92 (4,31;6,75) мкмоль/л) ($p < 0,05$ во всех случаях). Полученные данные согласуются с мнением других авторов, указывающих на связь Гц с гипертензивными расстройствами и эндотелиальной дисфункцией у данной категории пациентов (47, 49)

При исследовании уровня сероводорода было установлено снижение его содержания в крови только у беременных с ПЭ (50,5 (37,0;74,0) мкмоль/л), в том числе при умеренной (54,0(37,0;80,0) мкмоль/л) и тяжелой ПЭ (46,0 (38,0;69,0) мкмоль/л) относительно группы контроля (70,0 (53,0;87,0) мкмоль/л) ($p < 0,05$ во всех случаях). Известно, что в сердечно-сосудистой системе сероводород имеет эндотелиальное происхождение и наряду с оксидом азота является регулятором тонуса сосудов (76). Нарушение биодоступности данного тиола рассматривается как маркер эндотелиальной дисфункции, вызванной избытком Гц (77). С одной стороны это может быть связано со снижением сероводород-продуцирующих ферментов в эндотелии сосудов ввиду его повреждения Гц, с другой — повышенным потреблением сероводорода в результате его связывания с продуктами окислительного стресса (76, 78). Выявленная нами отрицательная корреляционная связь между содержанием сероводорода и уровнем среднего АД у женщин с умеренной ПЭ ($r = -0,46$; $p = 0,01$) подтверждает его роль в регуляции тонуса сосудов, и как следствие уровня АД.

В ходе исследования была проведена оценка содержания в плазме крови у беременных с гипертензивными расстройствами нейропептида катестатина, регулирующего выброс катехоламинов надпочечниками. Катестатин также является мощным регулятором тонуса сосудов, так как активизирует тучные и эндотелиальные клетки, и как следствие выработку вазоактивных веществ (59). Результаты исследования показали, что у беременных с ПЭ (8,76 (8,16;9,57) нг/мл), в том числе при умеренной (9,58 (9,12;9,94) нг/мл) и тяжелой ПЭ (8,17 (7,42;8,46) нг/мл), а так же у женщин с ХАГ (9,72 (9,36;9,82) нг/мл) и ХАГ с ПЭ (9,36 (9,06;9,6) нг/мл) уровень катестатина был ниже, чем в группе контроля (11,4 (10,6;12,34) нг/

мл) ($p < 0,05$ во всех случаях). Причем, при тяжелой ПЭ уровень катестатина был значимо ниже по сравнению с другими группами ($p < 0,05$ во всех случаях). На сегодняшний день данные об изучении катестатина у беременных с АГ, в частности при ПЭ единичны и противоречивы (60, 61). Можно предположить, что снижение уровня катестатина у беременных с АГ, указывает на снижение его ингибиторного действия в отношении катехоламинов и вазодилатирующего эффекта на тонус сосудов, максимально выражено при тяжелой ПЭ. У беременных с ХАГ значения данного показателя были выше, чем у беременных с ПЭ, что возможно обусловлено компенсаторным механизмом за счет нейрогуморальной гиперактивности в ответ на избыточный выброс катехоламинов (79). В ходе корреляционного анализа нами была выявлена отрицательная корреляционная связь между содержанием катестатина и уровнем систолического АД ($r = -0,37$; $p = 0,021$) у беременных с ПЭ, что указывает на его возможную роль в развитии ПЭ. Конечным звеном в системе кровообращения считаются сосуды МЦР, испытывающие максимальное сопротивление току крови, особенно в условиях АГ (80). Анализ параметров базального кровотока по данным ЛДФ (таблица 1) показал, что у беременных с тяжелой ПЭ и ХАГ с ПЭ показатель микроциркуляции (ПМ), был ниже по сравнению с группой контроля, с умеренной ПЭ и ХАГ ($p < 0,05$ во всех случаях), что согласуется с литературными данными, указывающими на снижение данного показателя при АГ, в том числе при ПЭ (33, 81). Подобные изменения при АГ могут быть связаны со спазмом микрососудов, что приводит к снижению притока крови в МЦР, и как следствие неадекватному уровню тканевой перфузии (82). У беременных с умеренной ПЭ и ХАГ значения ПМ были максимальными и значимо выше, чем в других группах ($p < 0,05$ во всех случаях).

Таблица 1 — Показатели базального кровотока в МЦР у беременных с гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ

Показатели	Контрольная группа n=54	ПЭ n=59	Умеренная ПЭ n=30	Тяжелая ПЭ n=29	ХАГ n=35	ХАГ-ПЭ n=30
ПМ, перф. ед.	6,59 (5,80;8,50)	4,40 (2,93;10,2) $p1=0,028$	8,15 (4,29;10,7) $p1=0,000$	3,48 (2,57;4,40) $p1=0,000$ $p3=0,003$	9,53 (6,36;11,3) $p1=0,001$ $p2=0,003$ $p4=0,000$	3,63 (2,95;9,63) $p1=0,014$ $p3=0,033$ $p5=0,004$
СКО, перф. ед.	0,94 (0,63;1,23)	0,85 (0,51;1,27)	0,83 (0,51;1,14)	1,01 (0,51;1,43)	1,09 (0,73;1,71)	0,91 (0,48;1,30)
Кв, %	14,2 (8,78;18,3)	12,2 (5,85;40,2)	8,54 (4,71;15,1)	30,5 (9,56;60,9) $p1=0,04$ $p3=0,002$	11,7 (7,90;19,8) $p4=0,024$	13,7 (9,03;38,4) $p4=0,034$

Примечание: $p1$ — уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; $p2$ — уровень значимости различий по сравнению с группой с ПЭ; $p3$ — уровень значимости различий по сравнению с группой с умеренной ПЭ; $p4$ — уровень значимости различий по сравнению с группой с тяжелой ПЭ; $p5$ — уровень значимости различий по сравнению с группой с ХАГ.

Наличие отрицательной корреляционной связи между ПМ и уровнем систолического АД ($r = -0,35$; $p = 0,008$) у беременных с ПЭ подтверждает роль АД в регуляции уровня тканевой перфузии. Дополнительно у беременных с тяжелой ПЭ было выявлено повышение коэффициента вариации кровотока, что может указывать на напряженность механизмов регуляции кровотока (83).

Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний (АЧС) (таблица 2) показал, что во всех группах с гипертензивными расстройствами снижен вклад активных механизмов регуляции за счет снижения амплитуды эндотелиальных (Аэ) и нейрогенных (Ан) колебаний по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ во всех случаях). Активность Аэ колебаний обусловлена релизингом эндотелием вазоактивных веществ (84). Снижение Ан колебаний у беременных с гипертензивными расстройствами свидетельствует о повышении симпатических влияний на мышечный компонент сосудов прекапиллярного звена МЦР, и, следовательно, о повышении вазоконстрикторных реакций (34). Дополнительно у беременных с умеренной и тяжелой ПЭ отмечалось снижение Ам колебаний по сравнению с контролем ($p < 0,05$ во всех случаях), что указывает на повышение миогенного компонента тонуса сосудов прекапиллярного звена МЦ (85). Выявленное нами снижение активных механизмов регуляции кровотока у беременных с гипертензивными расстройствами может указывать на развитие эндотелиальной дисфункции и повышение тонуса микрососудов у данной категории пациентов. Анализ вклада пассивных механизмов регуляции кровотока показал, что только у беременных с ХАГ увеличивается Ад и Ас колебаний по сравнению со всеми группами исследования ($p < 0,05$ во всех случаях). Преобладание Ад и Ас колебаний у беременных с ХАГ является следствием компенсации недостаточного вклада активных механизмов регуляции. Отсутствие подобных изменений у беременных с ПЭ, по всей видимости, говорит о дезадаптации механизмов регуляции микрокровотока (86). Повышение тонуса прекапиллярного сегмента МЦР закономерно приводит к повышению показателя шунтирования только у беременных с ПЭ, независимо от наличия ХАГ по сравнению с контролем ($p < 0,05$ во всех случаях). При изучении показателя индекса эффективности МЦ было выявлено его снижение у беременных с ПЭ, независимо от степени ее тяжести, по сравнению с контролем ($p < 0,05$ во всех случаях), что говорит о преобладании активных вазоконстрикторных механизмов регуляции кровотока (82).

При проведении дыхательная пробы было установлено, что у беременных с ХАГ (82,9%) и ХАГ с ПЭ (73,3%) преобладало недостаточное снижение исходного ПМ в ответ на задержку дыхания по сравнению с контролем (46,3%), а у беременных с ХАГ и по сравнению с ПЭ (57,6%) ($p < 0,05$ во всех случаях). Полученные нами данные указывают на снижение реактивности сосудов МЦ у беременных с ХАГ и ХАГ с ПЭ за счет исходного их спазма (Назарова А.С., 2015).

Таблица 2 — Показатели амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока в МЦР у беременных с гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ

Показатели	Контроль- ная группа n=54	ПЭ n=59	Умеренная ПЭ n=30	Тяжелая ПЭ n=29	ХАГ n=35	ХАГ-ПЭ n=30
А _э , перф. ед.	0,32 (0,22;0,47)	0 (0;0;0,21) p1=0,000	0 (0;0,23) p1=0,000	0 (0;0,18) p1=0,000	0 (0;0,13) p1=0,000	0,025 (0;0,32) p1=0,000
А _н , перф. ед.	0,35 (0,25;0,54)	0,18 (0,02;0,38) p1=0,000	0,16 (0;0,34) p1=0,001	0,18 (0,05;0,42) p1=0,001	0,12 (0;0,31) p1=0,004	0,19 (0,04;0,43) p1=0,000
А _м , перф. ед.	0,46 (0,26;0,64)	0,29 (0,14;0,56) p1=0,01	0,24 (0,16;0,52) p1=0,013	0,34 (0,12;0,56) p1=0,01	0,37 (0,18;0,66)	0,36 (0,11;0,54)

Показатели	Контроль- ная группа n=54	ПЭ n=59	Умеренная ПЭ n=30	Тяжелая ПЭ n=29	ХАГ n=35	ХАГ-ПЭ n=30
A _{др} , перф. ед.	0,19 (0,15;0,26)	0,21 (0,11;0,35)	0,21 (0,11;0,31)	0,21 (0,12;0,38)	0,27 (0,15;0,69) p1=0,025 p2=0,034 p1=0,042 p3=0,04 p5=0,02	0,16 (0,11;0,24)
A _{ср} , перф. ед.	0,46 (0,28;0,68)	0,46 (0,25;0,65)	0,42 (0,19;0,70)	0,52 (0,26;0,60)	0,73 (0,43;0,95) p1=0,002 p2=0,001 p3=0,006 p4=0,01	0,40 (0,16;0,78) p5=0,02
ПШ, перф. ед.	0,59 (0;0,96)	0,95 (0,39;1,21) p1=0,009	0,94 (0;1,25) p1=0,043	0,95 (0,65;1,17) p1=0,011	0,84 (0;1,11)	0,91 (0,47;1,13) p1=0,016
ИЭМ, перф. ед.	2,91 (1,88;4,21)	1,81 (1,23;3,30) p1=0,003	1,72 (1,41;3,30) p1=0,01	1,84 (1,23;3,10) p1=0,014	2,11 (1,43;3,32)	2,42 (1,23;4,58)

Примечание: p1 — уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p2 — уровень значимости различий по сравнению с группой с ПЭ; p3 — уровень значимости различий по сравнению с группой с умеренной ПЭ; p4 — уровень значимости различий по сравнению с группой с тяжелой ПЭ; p5 — уровень значимости различий по сравнению с группой с ХАГ.

На основании анализа данных базального кровотока и АЧС были выделены гемодинамические типы МЦ у обследованных женщин (рисунок 1). У большинства беременных контрольной группы наблюдался нормоциркуляторный тип (59,3%). При гипертензивных расстройствах отмечалась высокая частота патологических типов МЦ. У беременных с умеренной ПЭ и ХАГ преобладал гиперемический тип (58,6% и 71,4%). При тяжелой ПЭ и ХАГ с ПЭ наблюдалось перераспределение типов МЦ в сторону преобладания спастического (57,1% и 36,7) и застойно-стазического (21,4% и 20%) гемодинамических типов.

Как было сказано ранее, повышение ПМ связано с компенсаторной реакцией микрососудов в ответ на повышение гипертонической нагрузки на стенку сосудов. В МЦР увеличивается количество ранее нефункционирующих сосудов, вследствие чего увеличивается ПМ и формируется гиперемический тип МЦ. Однако длительное воздействие высокого АД на стенку сосудов приводит к сужению и закрытию их просвета, и как следствие к снижению плотности функционирующих сосудов (рарефикации). Первая стадии рарефикации обусловлена влиянием нейрогуморальных вазоконстрикторных факторов (87). По нашим данным на ЛДФ-грамме первая стадия рарефикации выражалась в виде спастического типа МЦ, который имел место при всех формах АГ, в большей степени при тяжелой ПЭ и ХАГ с ПЭ. На второй стадии рарефикации наблюдается структурная перестройка сосудистой стенки, что приводит к редукции и уменьшению числа ранее функционирующих микрососудов (88). На ЛДФ-грамме органическая рарефикация представлена застойно-стазическим типом МЦ, частота встречаемости которого была наибольшей в группе с тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ.

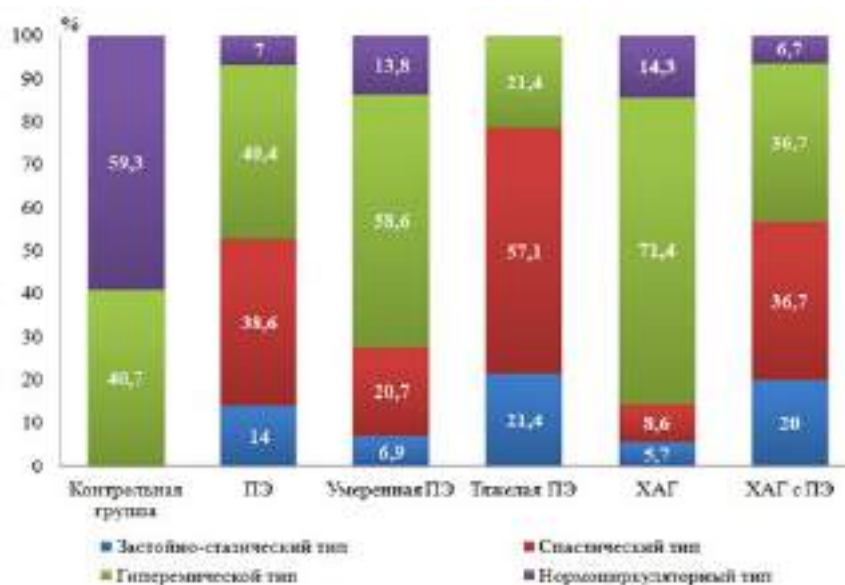


Рисунок 1 — Частота встречаемости гемодинамических типов микроциркуляции у беременных с гипертензивными расстройствами по данным ЛДФ.

При анализе клеточного метаболизма методом ЛФС (рисунок 2) было установлено, что у беременных с тяжелой ПЭ значения флуоресцентного показателя потребления кислорода (ФПК), отражающего активность окислительного метаболизма были значимо ниже, чем в других группах исследования ($p < 0,05$ во всех случаях). Возможно, снижение ФПК у женщин с ПЭ связано со снижением доставки кислорода за счет микроциркуляторных нарушений. Это заключение подтверждается выявленной нами в группе с ПЭ положительной корреляционной связью между ПМ и ФПК ($r = 0,47$; $p = 0,000$). Другой возможной причиной снижения ФПК может служить нарушение морфофункциональных свойств эритроцитов. Данное утверждение может быть подтверждено наличием в группе с ПЭ отрицательной корреляционной связи между СРА эритроцитов и ФПК ($r = -0,43$; $p = 0,009$).

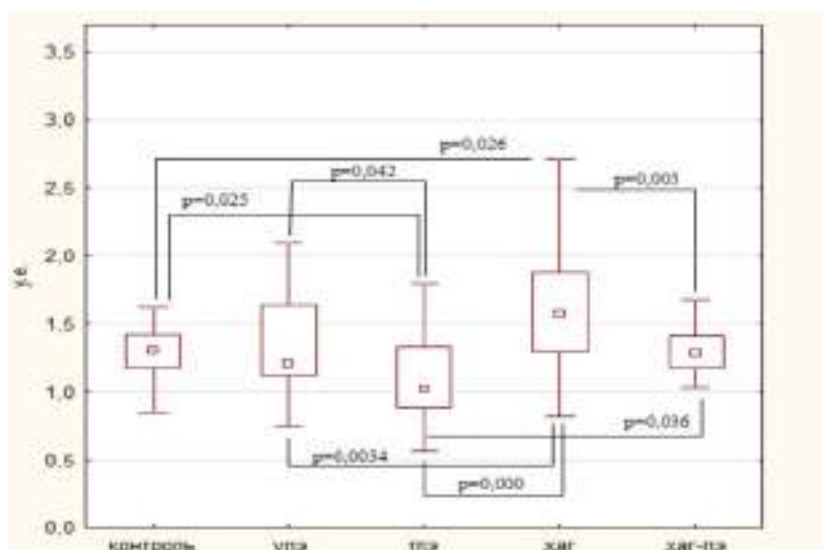


Рисунок 2 — Флуоресцентный показатель функционального потребления кислорода у беременных с гипертензивными расстройствами

Проведенный ROC-анализ полученных данных позволил выявить ряд дополнительных диагностических и дифференциально-диагностических критериев ПЭ и степени ее тяжести. В качестве дополнительного критерия ПЭ наибольшую диагностическую значимость имели уровни катестатина и сероводорода в периферической крови. В качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия степени тяжести ПЭ наибольшую ценность показал ПМ, определенный методом ЛДФ.

Таблица 3 — диагностические и дифференциально-диагностические критерии ПЭ и степени ее тяжести

Показатель	Пограничное значение показателя	Площадь под кривой (AUC)	Уровень чувствительности	Уровень специфичности
Диагностические критерии ПЭ				
Катестатин	<9,7 нг/мл — ПЭ, независимо от ХАГ; ≥9,7 нг/мл — отсутствие ПЭ.	0,982	87,3%	100%
Сероводород	<58,0 мкмоль/л — ПЭ; ≥58,0 мкмоль/л — отсутствие ПЭ.	0,634	68,0%	61,3%
Дифференциально-диагностический критерий степени тяжести ПЭ				
ПМ	<4,4 перф. ед. — тяжелая ПЭ; ≥4,4 перф. ед. — умеренная ПЭ	0,721	75,0%	72,4%

Дискриминантный анализ, полученных данных позволил разработать новый способ прогнозирования церебральной ишемии у детей, родившихся от матерей с ПЭ, основанный на совокупном определении ПМ методом ЛДФ и уровня среднего АД при поступлении женщины в стационар. Полученные результаты подставляются в формулу: $D = 21,9266 - 0,2279 \times A1 + 0,3977 \times A2$,

где: 21,9266 — CONSTANT, A1 — уровень среднего артериального давления в мм рт. ст., A2 — показатель микроциркуляции в перфузионных единицах. При значении prognostического индекса менее 0 прогнозируется церебральная ишемия у детей в раннем неонатальном периоде. Чувствительность способа — 96,7%, специфичность — 97,9%. По заявляемому способу получен патент на изобретение «Способ прогнозирования церебральной ишемии у новорожденных, родившихся от матерей с преэклампсией» №2777225 от 30.11.2021 г.

Таким образом, результаты исследования состояния микроциркуляции и ее регуляции показали, что при всех формах гипертензивных расстройств имеют место нарушения МЦ, которые носят многообразный характер и связаны со структурно-функциональными изменениями эритроцитов и сосудов МЦР (рисунок 3). Выявленные изменения могут приводить к повышению вязкости крови и тонуса сосудов МЦР, что в конечном итоге оказывает влияние на изменение уровня тканевой перфузии. У беременных с умеренной ПЭ и с ХАГ, несмотря на выявленные нарушения МЦ, сохраняются высокие компенсаторные возможности МЦР, что выражается открытием ранее нефункционирующих сосудов, и как следствие повышением уровня тканевой перфузии и преобладанием гиперемических явлений в сосудах МЦР. Напротив, снижение компенсаторных возможностей при ТПЭ и ХАГ с присоединившейся ПЭ приводит к уменьшению плотности функционирующих сосудов и уровня

тканевой перфузии с формированием спастических и застойно-стазических явлений в МЦР. У беременных с тяжелой ПЭ снижение тканевой перфузии способствует нарушению доставки кислорода и его потребления тканями и сопровождается метаболическими нарушениями.

Комплексное изучение состояния микроциркуляции показало свою ценность в вопросах диагностики и дифференциальной диагностики ПЭ и степени ее тяжести, прогнозирования перинатальной патологии у новорожденных, а простота и доступность данных методов указывает на целесообразность их применения в акушерской практике.

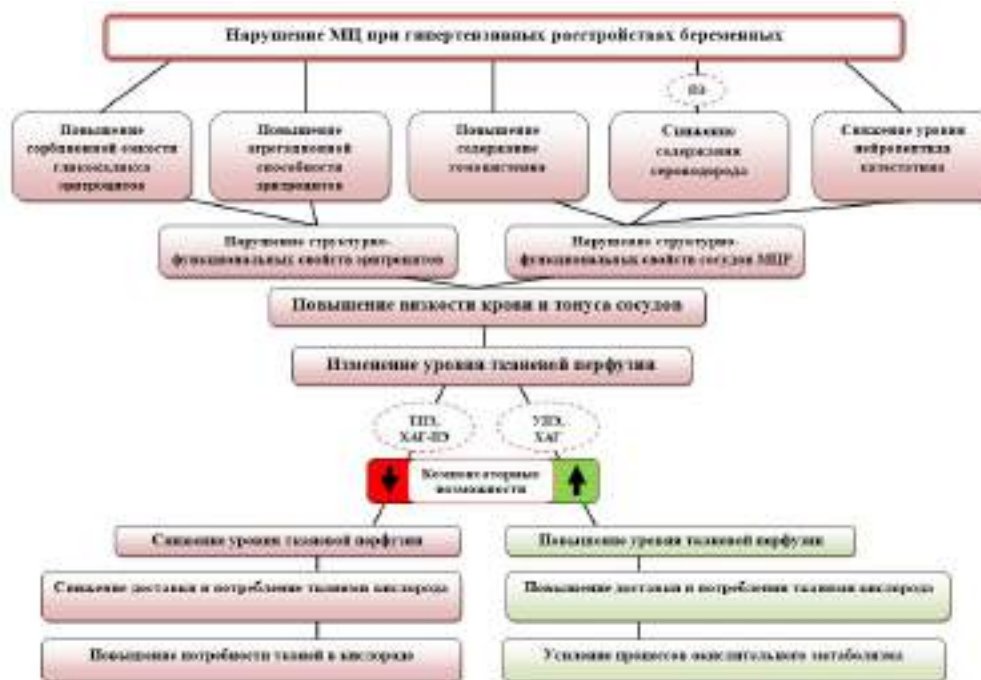


Рисунок 3 — Характер нарушений микроциркуляции у беременных с гипертензивными расстройствами.

ВЫВОДЫ

1. Развитие ПЭ и ее присоединение к хронической артериальной гипертензии повышает риск плацентарной недостаточности (ОШ — 8,91 и 5,23), ЗРП (ОШ — 9,73 и 10,7); преждевременных родов (ОШ — 101,9 и 18,6); перинатальной патологии (ОШ — 13,4 и 7,47), в том числе асфиксии при рождении (ОШ — 24,8 и 15,2); перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза (ОШ — 23,2 и 13,2), респираторного дистресс-синдрома (ОШ — 13,5 и 7,84), врожденной пневмонии (ОШ — 24,6 и 17,2) и инфекций без четких очагов локализации (ОШ — 20,1 и 16,0).
2. Для всех пациенток с гипертензивными расстройствами характерно увеличение среднего размера агрегата, показателя агрегации, сорбционной емкости гликокаликса и снижение процента неагрегированных эритроцитов. У беременных с преэклампсией, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии, повышается средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах по сравнению с группой контроля. Дополнительно при тяжелой преэклампсии — повышается степень анизотоза эритроцитов по сравнению с группой контроля и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией.

3. У женщин с гипертензивными расстройствами различного генеза повышено содержание гомоцистеина и снижен уровень катестатина в периферической крови по сравнению с группой контроля; максимально у пациенток с тяжелой преэклампсией. При преэклампсии, независимо от степени ее тяжести, снижается уровень сероводорода в периферической крови по сравнению с группой контроля. У беременных с умеренной преэклампсией содержание сероводорода коррелирует с уровнем среднего артериального давления. При преэклампсии, независимо от степени ее тяжести содержание катестатина коррелирует с уровнем систолического артериального давления.
4. При всех формах гипертензивных расстройств имеет место снижение активных механизмов регуляции микрокровотока — эндотелиального и нейрогенного компонентов тонуса сосудов; при преэклампсии дополнительно — миогенного компонента тонуса. При хронической артериальной гипертензии повышаются пассивные механизмы регуляции кровотока — респираторные и сердечные компоненты тонуса. Состояние микроциркуляции у беременных с умеренной преэклампсией и хронической артериальной гипертензией характеризуется повышением уровня тканевой перфузии и преобладанием гиперемического типа микроциркуляции, а при тяжелой преэклампсии и хронической артериальной гипертензии с присоединившейся преэклампсией — снижением уровня тканевой перфузии и формированием спастического и застойно-стазического типов микроциркуляции. У беременных с преэклампсией, независимо от степени ее тяжести показатель микроциркуляции коррелирует с уровнем систолического артериального давления.
5. У беременных с хронической артериальной гипертензией, в том числе с присоединившейся преэклампсией, при проведении дыхательной пробы чаще наблюдается недостаточное снижение тканевой перфузии в ответ на задержку дыхания по сравнению с группой контроля; при хронической артериальной гипертензии — дополнительно недостаточное снижение тканевой перфузии наблюдается чаще, чем в группе с тяжелой преэклампсией.
6. При тяжелой преэклампсии по данным лазерной флуоресцентной спектроскопии отмечено снижение, а при хронической артериальной гипертензии — повышение флуоресцентного показателя функционального потребления кислорода. При преэклампсии и хронической артериальной гипертензии флуоресцентный показатель функционального потребления кислорода коррелирует с уровнем тканевой перфузии.
7. Определение содержания сероводорода и катестатина в периферической крови служат дополнительным диагностическим критерием преэклампсии. Определение показателя микроциркуляции (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) служит дополнительным дифференциально-диагностическим критерием степени тяжести преэклампсии. Значение показателя микроциркуляции (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) в сочетании с уровнем среднего артериального давления у беременных с преэклампсией при поступлении в стационар позволяют прогнозировать церебральную ишемию у новорожденных (чувствительность — 96,7% и специфичность — 97,9%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования церебральной ишемии у детей от матерей с преэклампсией, рекомендуется при поступлении женщины в стационар определять показатель ми-

кроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии и среднего артериального давления с дальнейшим вычислением прогностического индекса «D» по формуле: $D = 21,9266 - 0,2279 \times A1 + 0,3977 \times A2$, где: A1 — уровень СрАД, мм рт. ст.; A2 — ПМ, перфузионные единицы; 21,9266 — constanta. При значении D менее 0 прогнозируют развитие церебральной ишемии у новорожденного в раннем неонатальном периоде (чувствительность — 96,7% и специфичность — 97,9%).

2. В качестве дополнительного критерия диагностики преэклампсии рекомендуется исследование в периферической крови:
 - уровня сероводорода (при значении менее 58 мкмоль/л диагностируют преэклампсию);
 - уровня катестатина (при значении менее 9,7 нг/мл диагностируют преэклампсию, в том числе у женщин с хронической артериальной гипертензией).
3. В качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия умеренной и тяжелой преэклампсии рекомендуется измерение:
 - показателя микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (при значении менее 4,4 перф. ед. диагностируют тяжелую преэклампсию).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 1088 с. — (Серия «Национальные руководства»). — ISBN 978-5-9704-4551-8.
2. Моисеева, И. Е. Артериальная гипертензия у беременных в общей врачебной практике / И. Е. Моисеева // Российский семейный врач. — 2019. — Т. 23, № 2. — С. 15–20. doi: <https://doi.org/10.17816/RFD2019215-20>
3. Муминова, К. Т. Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами / К. Т. Муминова, З. С. Ходжаева, Р. Г. Шмаков // Доктор.Ру. — 209. — № 11(166). — С. 14–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21
4. Кабдунасова Р. К. Современное состояние проблемы артериальной гипертензии у беременных женщин в зарубежных странах и Казахстане (обзор литературы) / Р. К. Кабдунасова, Г. М. Камалбекова // Валеология: Здоровье, Болезнь, Выздоровление. — 2022. — № 1. — С. 73-77.
5. Preeclampsia—pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review / C. W. Ives, R. Sinkey, I. Rajapreyar [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. — 2020. — Vol. 76, № 14. — P. 1690–1702.
6. Клименченко, Н. И. Артериальная гипертензия и беременность / Н. И. Клименченко // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. — 2017. — № 2(16). — С. 55–65. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/arterialnaya-gipertenziya-i-beremennost-1>
7. Хроническая артериальная гипертензия у беременных: прогноз и профилактика осложнений гестации, тактика антигипертензивной терапии / О. В. Сизова, О. В. Радьков, С. В. Колбасников, Е. К. Парамонова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2018. — Т. 18, № 6. — С. 25–30.
8. Прогнозирование и лабораторная диагностика гипертензивных расстройств при беременности / А. А. Балущкина, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан [и др.] // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. — 2019. — Т. 2, № 2. — С. 89–94.

9. Жусупова, А. М. Анализ исходов беременности на фоне артериальной гипертензии / А. М. Жусупова, З. Б. Тауешева, Н. В. Новикова // Евразийское Научное Объединение. — 2021. — № 6–3(76). — С. 173–175.
10. Turbeville, H. R. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child / H. R. Turbeville, J. M. Sasser // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. — 2020. — Vol. 318, № 6. — P. F1315-F1326.
11. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate / A. Bokslag, M. van Weissenbruch, B. W. Mol, C. J. de Groot // *Early Hum Dev*. — 2016. — Vol. 102. — P. 47–50. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007.
12. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: клинические рекомендации (протокол лечения) / Л. В. Адамян, Н. В. Артымук, Н. В. Башмакова [и др.]. — Москва, 2016. — 71 с.
13. Исмаилова, М. А. Перинатальные исходы у новорожденных, рожденных от матерей с артериальной гипертензией / М. А. Исмаилова, М. М. Расулова // *Молодой ученый*. — 2017. — № 10. — С. 136–139.
14. Дикке, Г. Б. Профилактика плацентарной недостаточности и других осложнений гестации у женщин с заболеваниями, ассоциированными с дисфункцией эндотелия / Г. Б. Дикке, О. А. Пустотина, В. В. Остроменский // *Медицинский алфавит*. — 2019. — Т. 3, № 25(400). — С. 37–42.
15. Maternal and perinatal outcome of preeclampsia without severe feature among pregnant women managed at a tertiary referral hospital in urban Ethiopia / T. L. Belay, E. Yigezu, G. T. Feyissa [et al.] // *PLoS ONE*. — 2020. — Vol. 15, № 4. — P. e0230638. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230638>
16. Цхай, В. Б. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных / В. Б. Цхай, Н. М. Яметова, М. Я. Домрачева // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2017. — Т. 11, № 1. — С. 49–55. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.049-055.
17. Агаева, К. В. Проблема преэклампсии в современном акушерстве / К. В. Агаева // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. — 2018. — Т. 18, № 1(61). — С. 288–291.
18. Технологии прогнозирования преэклампсии / Е. А. Рокотянская, И. А. Панова, А. И. Малышкина [и др.] // *Современные технологии в медицине*. — 2020. — Т. 12, № 5. — С. 78–86.
19. Шелехин, А. П. Роль молекул клеточной адгезии в патогенезе преэклампсии / А. П. Шелехин, О. Р. Баев, А. М. Красный // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — № 6. — С. 22–28.
20. Современные представления о патогенезе гестоза как совокупности типовых патологических процессов и патологических состояний, осложняющих течение беременности / Т. Н. Глухова, Н. П. Чеснокова, И. Е. Рогожина, О. Н. Сергеева // *Научное обозрение. Медицинские науки*. — 2016. — № 2. — С. 12–32.
21. Прогнозирование и лабораторная диагностика гипертензивных расстройств при беременности / А. А. Балущкина, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан [и др.] // *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. — 2019. — Т. 2, № 2. — С. 89–94
22. Are There Differences in the Anthropometric, Hemodynamic, Hematologic, and Biochemical Profiles between Late- and Early-Onset Preeclampsia? / M. A. R. de Freitas, A. V. da Costa, L. A. de Medeiros [et al.] // *Obstetrics and gynecology international*. — 2018. — Vol. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9628726>

23. Характер воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза / И. А. Панова, Е. А. Рокотянская, Г. Н. Кузьменко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2016. — Т. 61, № 10. — С. 692–696. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-10-692-696
24. Кузнецова, И. В. Профилактика и терапия гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией / И. В. Кузнецова // Медицинский алфавит. — 2018. — Т. 3, № 22. — С. 23.
25. Комплексная оценка коррекции триметазидином морфофункциональных нарушений при АДМА-подобной преэклампсии / О. Е. Анциферова, А. В. Юракова, Т. И. Локтева [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 103–108.
26. Каттаходжаева, М. Х. Показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры системного воспаления у беременных при преэклампсии / М. Х. Каттаходжаева, Д. Ф. Гайбуллаева // Re-health journal. — 2020. — № 2–2(6). — С. 10–13.
27. Collier, A. Y. Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy / A. Y. Collier, L. A. Smith, S. A. Karumanchi // Hum. Immunol. — 2021. — Vol. 82, № 5. — P. 362–370. doi: 10.1016/j.humimm.2021.01.004
28. Islam, M. S. Hypertension: from basic research to clinical practice. Volume 2 (Advances in Internal Medicine): Springer, 1st ed. — 2017. — 631 p.
29. Spradley, F. T. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia / F. T. Spradley // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2017. — Vol. 312, № 1. — R5-R12. doi:10.1152/ajpregu.00440.2016
30. The state of microcirculation in hypertension / D. M. Kalandarov, D. B. Mirzakarimova, G. N. Primkulova [et al.] // European science review. — 2018. — Vol. 9–10, № 2. — P. 67–69.
31. Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме / В. И. Подзолков, Т. В. Королева, М. В. Писарев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2018. — Т. 14, № 4. — С. 591–597.
32. Влияние иммунного статуса матери на развитие плода и здоровье новорожденного (обзор литературы) / С.Г. Цахилова, В. П. Кузнецов, А. В. Хмельницкая [и др.] // Проблемы репродукции. — 2016. — Т. 22, № 6. — С. 38–43.
33. Korablina, N. A. Clinical and diagnostic significance of blood flow parameters by laser Doppler flowmetry in pregnant women with preeclampsia of mild and moderate severity / N. A. Korablina // Contraception. — 2013. — Vol. 87, № 4. — P. 16–23.
34. Крупаткин, А. И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. — стереотип изд. — Москва: URSS, cop. 2020. — 496 с.: ил.; 22 см.; ISBN 978-5-9710-7795-4
35. Rogers, S. Red Blood Cell Dysfunction in Critical Illness / S. Rogers, A. Doctor // Crit Care Clin. — 2020. — Vol. 36, № 2. — P. 267–292. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.008
36. Zhao, Y. Potential applications of catenestatin in cardiovascular diseases / Y. Zhao, D. Zhu // Biomarkers in Medicine. — 2016. — Vol. 10, № 8. — P. 877–888. doi: 10.2217/bmm-2016-0086
37. Халилов, Р. А. Состояние прооксидантно-антиоксидантного статуса и морфофункциональные характеристики эритроцитов крови беременных женщин при гестозе различной степени тяжести / Р. А. Халилов, А. М. Джафарова, М. Д. Астаева // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 5. — С. 333.

38. Сюдюкова, Е. Г. Роль гематологических показателей в ранней предикции преэклампсии / Е. Г. Сюдюкова, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2019. — Т. 18, № 6. — С. 51–58
39. Брагина, Л. Б. Клиническое значение гемореологических показателей у беременных с преэклампсией / Л. Б. Брагина, В. А. Брагина // От факультета усовершенствования врачей — к институту последипломного образования: история и достижения: материалы Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 30-летию Института последипломного образования ИвГМА. — Иваново, 2015. — С. 84–85.
40. Adam, I. Red cell distribution width and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / I. Adam, T. K. Mutabingwa, E. M. Malik // Clin. Hypertens. — 2019. — Vol. 25. — P. 15. doi: 10.1186/s40885-019-0119-7
41. Peripartum Investigation of Red Blood Cell Properties in Women Diagnosed with Early-Onset Preeclampsia / B. Csiszar, G. Galos, S. Funke [et al.] // Cells. — 2021. — Vol. 10, № 10. — P. 2714. doi:10.3390/cells10102714
42. Гомоцистеин, фолаты и исходы беременности / М. W. Kim, S. C. Hong, J. S. Choi [et al.] // Эффективная фармакотерапия. — 2014. — № 23. — С. 24–30.
43. Смирнова, Е. В. Клинико-иммунологические факторы формирования гипертензивных расстройств при беременности: автореф. дис. к.м.н.: 14.01.01 / Смирнова Елена Владимировна. — Иваново, 2016. — 13 с.
44. Степанова, Р. Н. Преэклампсия, эклампсия: терминология и классификации / Р. Н. Степанова // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2018. — № 2. — С. 41–46.
45. О взаимосвязи между биохимическими факторами эндотелиальной дисфункции, свободнорадикального окисления и морфометрическими показателями макулярной зоны при преэклампсии / О. В. Коленко, Н. В. Помыткина, Е. Л. Сорокин [и др.] // Вестник офтальмологии. — 2019. — Т. 135, № 2. — С. 39–47.
46. Сюдюкова, Е. Г. Роль гематологических показателей в ранней предикции преэклампсии / Е. Г. Сюдюкова, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2019. — Т. 18, № 6. — С. 51–58.
47. Dymara-Konopka, W. The role of nitric oxide, ADMA, and homocysteine in the etiopathogenesis of preeclampsia / W. Dymara-Konopka, M. Laskowska // International Journal of Molecular Sciences. — 2019. — Vol. 20, № 11. — P. 2757.
48. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art / R. Esse, M. Barroso, I. Tavares de Almeida, R. Castro // Int. J. Mol. Sci. — 2019. — Vol. 20, № 4. — P. 867. Published 2019 Feb 17. doi:10.3390/ijms20040867
49. Хлипунова, Д. А. Клинико-диагностическое значение маркеров клеточной адгезии фагоцитов в развитии гипертензивных расстройств у беременных: автореф. дис. к.м.н.: 14.01.01 / Хлипунова Дарья Александровна. — Иваново, 2015. — 21 с.
50. Зобова, Д. А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний / Д. А. Зобова, С. А. Козлов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2016. — № 3(39). — С. 132–144.
51. Белоцерковцева, Л. Д. Молекулярно-генетические предикторы ранней преэклампсии / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Д. П. Телицын // Вестник СурГУ. Медицина. — 2017. — № 3(33). — С. 6–12.
52. Роль нарушений обмена гомоцистеина в патологических процессах / А. Г. Васильев, К. В. Морозова, Т. В. Брус [и др.] // Российские биомедицинские исследования. — 2022. — Т. 7, № 1. — С. 44–59.

53. Yang, G. H 2 S and blood vessels: an overview / G. Yang, R. Wang // *Chemistry, Biochemistry and Pharmacology of Hydrogen Sulfide*. — 2015. — P. 85–110.
54. The association of single nucleotide polymorphisms of the maternal cystathionine- β -synthase gene with early-onset preeclampsia / K. M. Holwerda, M.S. Weedon-Fekjar, A. C. Staff [et al.] // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. — 2016. — Vol. 6, № 1. — P. 60–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.12.001>
55. Hydrogen Sulfide Inhibits L-Type Calcium Currents Depending upon the Protein Sulfhydryl State in Rat Cardiomyocytes / R. Zhang, Y. Sun, H. Tsai [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, № 5. — e37073.
56. Circulating levels of hydrogen sulphide negatively correlate to nitrite levels in gestational hypertensive and preeclamptic pregnant women / J. S. Possomato-Vieira, A. C. Palei, C. C. Pinto-Souza [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. — 2021. — Vol. 48, № 9. — P. 1224–1230. doi: [10.1111/1440-1681.13534](https://doi.org/10.1111/1440-1681.13534).
57. Крупаткин, А. И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. — стереотип изд. — Москва : URSS, cop. 2020. — 496 с.: ил.; 22 см.; ISBN 978-5-9710-7795-4
58. Катестатин — новый регулятор сердечно-сосудистой системы (обзор литературы) / А. М. Чаулин, А. Г. Александров, Л. С. Карслян [и др.] // *Бюллетень науки и практики*. — 2019. — Т. 5, № 6. — С. 129–136.
59. The role of maternal serum catestatatin in the evaluation of preeclampsia and fetal cardiac functions / M. Özalp, H. Yaman, Ö. Demir [et al.] // *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2021. — Vol. 18, № 4. — P. 272.
60. Serum catestatatin level is increased in women with preeclampsia / N. Tüten, O. Güralp, K. Gök [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. — 2022. — Vol. 42, № 1. — P. 55–60.
61. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных / Н. Е. Кан, Л. А. Беднягин, Н. В. Долгушина // *Акушерство и гинекология*. — 2016. — № 6. — С. 39–44. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.6.39-44>
62. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L. C. Poon, A. Shennan, J. A. Hyett [et al.] // *International journal of gynaecology and obstetrics : the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. — 2019. — Vol. 145, Suppl. 1. — P. 1–33. doi: [10.1002/ijgo.12802](https://doi.org/10.1002/ijgo.12802)
63. Додхоева, М. Ф. Современные теории этиопатогенеза и профилактики преэклампсии / М. Ф. Додхоева, Ф. З. Олимова // *Вестник Авиценны*. — 2017. — Т. 19, № 4. — С. 537–543.
64. Kattah, A. Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect / A. Kattah // *Curr Hypertens*. — 2020. — Vol. 22, № 11. — P. 1–11. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01099-1>
65. Бадалова, Л. М. Оценка возможности прогнозирования ранней преэклампсии у первородящих (обзор литературы) / Л. М. Бадалова // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. — 2020. — № 6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vozmozhnosti-prognozirovaniya-ranney-preeklampsii-u-pervorodiyaschih-obzor-literatury>
66. Исаева, Э. В. Кесарево сечение при тяжелой преэклампсии: особенности ранней неонатальной адаптации / Э. В. Исаева, В. Т. Рыскельдиева // *Российский вестник*

- перинатологии и педиатрии. — 2021. — Т. 66, № 4. — С. 39–44. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–39–44
67. Муравьев, А. В. Микроциркуляция и гемореология : точки взаимодействия / А. В. Муравьев, П. В. Михайлов, И. А. Тихомирова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2017. — Т. 16, № 2. — С. 90–100.
68. Мравян, С. Р. Артериальная гипертензия и беременность / С. Р. Мравян // Медицинский алфавит. — 2017. — Т. 3, № 23. — С. 31–36.
69. Влияние реологических свойств крови на перинатальные исходы у беременных женщин с хроническими заболеваниями вен / Е. Ю. Юпатов, Л. И. Мальцева, Т. П. Зефирова, И. Х. Сабилов // Вятский медицинский вестник. — 2021. — № 1(69). — С. 69–72.
70. Омертаева, Д. Е. Перекисное окисление липидов у беременных с гестозом / Д. Е. Омертаева, Д. В. Вазенмиллер, Л. Б. Айтишева // Наука о жизни и здоровье. — 2017. — № 3. — С. 23–32.
71. Фридман, Т. М. Особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы у беременных с артериальной гипертензией / Т. М. Фридман, Ю. П. Торсунова, А. Д. Пастухов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. — 2018. — № 11. — С. 193–199.
72. Are There Differences in the Anthropometric, Hemodynamic, Hematologic, and Biochemical Profiles between Late-and Early-Onset Preeclampsia? / M. A. R. de Freitas, A. V. da Costa, L. A. de Medeiros [et al.] // *Obstetrics and gynecology international*. — 2018. — Vol. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9628726>
73. Relationship of red cell distribution width with the presence and severity of preeclampsia / R. K. Kurt, Z. Aras, D. B. Silfeler [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. — 2015. — Vol. 21, № 2. — P. 128–131.
74. Гончаренко, А. В. Механизмы повреждающего действия токсических концентраций марганца на клеточном и субклеточном уровнях / А. В. Гончаренко, М. С. Гончаренко // *Ukrainian Journal of Ecology*. — 2012. — № 2. — С. 47–57.
75. Липиды при преэклампсии: патогенетические параллели с атеросклерозом / В. И. Щербаков, Я. В. Полонская, Е. В. Каштанова, А. В. Ширинская // Артериальная гипертензия. — 2020. — Т. 26, № 2. — С. 163–169.
76. Role of hydrogen sulfide in endothelial dysfunction: Pathophysiology and therapeutic approaches / V. Citi, A. Martelli, E. Gorica [et al.] // *Journal of Advanced Research*. — 2021. Vol. 27. — P. 99–113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.05.015>
77. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide / H. J. Sun, Z. Y. Wu, X. W. Nie [et al.] // *Front. Pharmacol*. Vol. 10. — P. 1–15. doi: [10.3389/fphar.2019.01568](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01568)
78. Сероводород восстанавливает когнитивные функции у взрослых крыс с пренатальной гипергомоцистеинемией снижая оксидативный стресс / О. Яковлева, К. Богатова, А. Зиганшина [и др.] // Первый национальный конгресс по когнитивным исследованиям, искусственному интеллекту и нейроинформатике. Девятая международная конференция по когнитивной науке: сборник научных трудов. — Москва, 2021. — С. 702–704.
79. Губарева Е. Ю. Изучение взаимосвязи плазменного катестатина и параметров variability сердечного ритма у мужчин среднего возраста с гипертонической болезнью / Е. Ю. Губарева, Н. Н. Крюков, И. В. Губарева // Российский кардиологический журнал. — 2019. — № 1. — С. 12–17.
80. Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме / В. И. Подзолков, Т. В.

- Королева, М. В. Писарев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2018. — Т. 14, № 4. — С. 591–597.
81. Назарова, А. В. Характеристика микроциркуляторных расстройств при гипертонической болезни во взаимосвязи с поражением органов-мишеней и сопутствующей ишемической болезнью сердца: автореф. дис. к.м.н.: 14.01.04 / Назарова Анастасия Владимировна. — Иваново, 2015. — 16 с.
82. Александрова О. М. Состояние кровотока в сосудах микроциркуляторного русла у больных гипертонической болезнью // Вестник новых медицинских технологий. — 2008. — № 1. — С. 147-150.
83. Бархатов, И. В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии / И. В. Бархатов // Клиническая медицина. — 2013. — Т. 91, № 11. — С. 21–27.
84. Шишкин, М. В. Лазерная доплеровская флоуметрия и флуоресцентная спектроскопия как методы оценки доклинических проявлений синдрома диабетической стопы / М. В. Шишкин, Л. А. Звенигородская, А. М. Мкртумян // Эффективная фармакотерапия. — 2018. — № 18. — С. 6–12.
85. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: методическое пособие для врачей / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова, Ф. Б. Литвин. — Москва, 2012. — 32 с.
86. Небиеридзе, Д. В. Микроциркуляторные расстройства при артериальной гипертензии и перспективы их коррекции / Д. В. Небиеридзе, Е. В. Шилова, С. Н. Толпыгина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 28–32.
87. Structural capillary rarefaction and the onset of preeclampsia / V. Nama, I. T. Manyonda, J. Onwude, T. F. Antonios // *Obstetrics & Gynecology*. — 2012. — Vol. 119, № 5. — P. 967–974.
88. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилогорская, А. А. Щендрыгина // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2012. — Т. 5, № 2. — С. 49–56.

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Организация: ФГБУ «ИВ НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России, ФГБОУ ВО Ивгма Минздрава России

Проектная команда: Батрак Н.В.¹, Малышкина А.И.²

1. Кандидат медицинских наук, доцент

2. Доктор медицинских наук, директор

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных женщин (Петрухин В.А., 2022). Каждый седьмой ребенок рождается от матери с какой-либо формой гипергликемии при беременности, при этом 84% случаев впервые выявленного диабета при беременности связаны именно с ГСД (Сухих Г.Т., 2017). ГСД представляет собой серьёзную медико-социальную проблему в связи с увеличением частоты осложнений течения и нежелательных исходов беременности, что зависит от срока его выявления (Плеханова М.А., 2022).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить анамнестические данные, пищевое поведение, качество жизни, психоэмоциональное состояние у женщин с ранним и поздним ГСД, а также изучить влияние раннего и позднего ГСД на акушерские и перинатальные исходы, на основании чего оптимизировать ведение беременных женщин с данным заболеванием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование 77 беременных женщин в возрасте 22-46 лет (рисунок 1)



Рисунок 1 — Соотношение участниц исследования

- Анкета оценки качества жизни SF-36 (Ware J.E., 1992г.);
- Оценка психоэмоционального состояния по опроснику САН (коллектив авторов первого МГМУ имени И.М. Сеченова, 1973г.);
- Оценка тревоги и депрессии по шкале HADS (Zigmond A.S., 1983г.);

- Изучение пищевого поведения по опроснику DEBQ (Татьяна ван Стриен, 1987г.);
- Анкета, включающая изучение профессиональных факторов, наследственности, качества сна, особенностей питьевого режима и мочеиспускания, акушерско-гинекологического, соматического, инфекционного анамнеза, приема различных медикаментов во время настоящей беременности, а также течение настоящей беременности, её исходы, состояние новорожденного и послеродовое наблюдение в течение 12 недель.

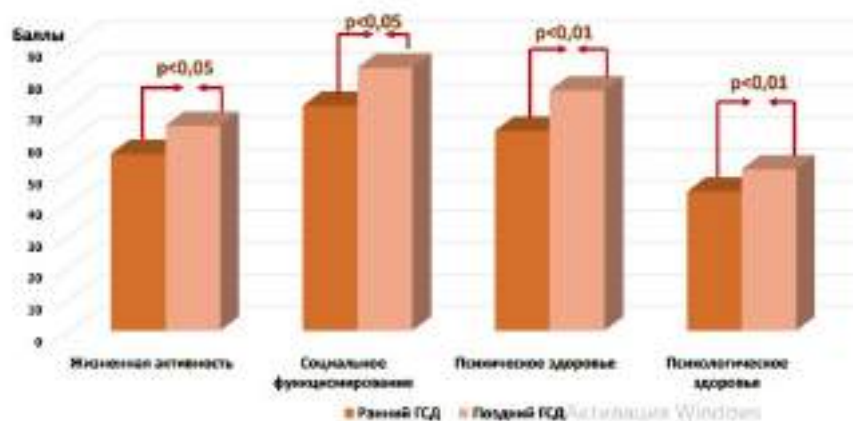


Рисунок 2 — Результаты опросника SF-36

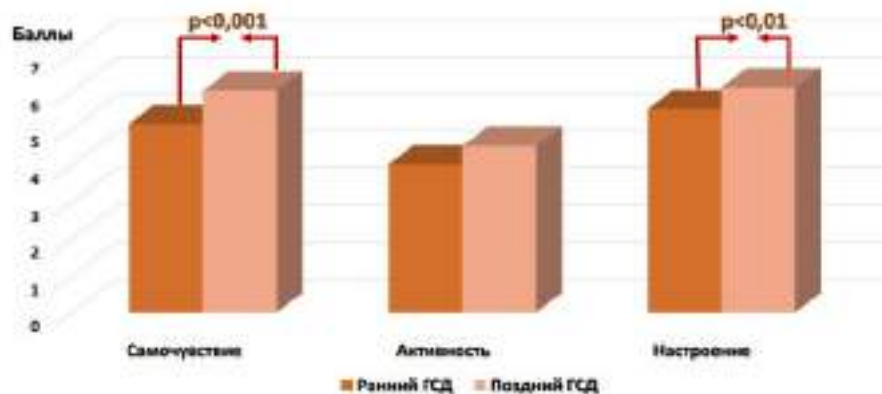


Рисунок 3 — Результаты опросника SANS

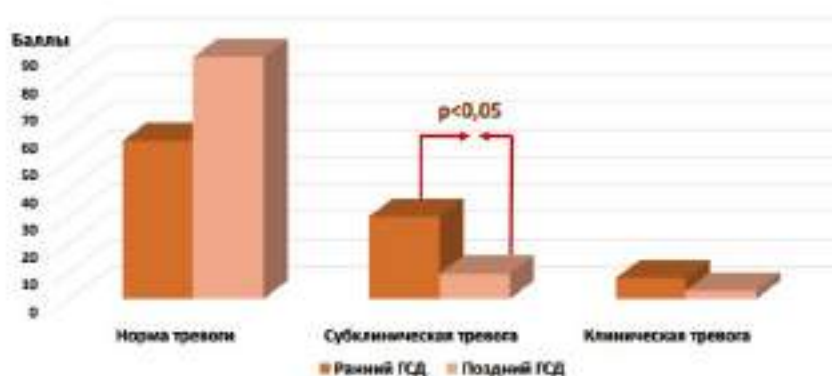


Рисунок 4 — Результаты опросника HADS

ВЫВОДЫ

- Согласно проведенным опросникам женщины с ранним ГСД имели более неблагоприятные показатели физического и психического здоровья, самочувствия и настроения, тревоги и депрессии;
- Женщины с ранним ГСД чаще отмечали наличие неблагоприятных профессиональных факторов (нервнопсихическое напряжение, физически тяжелая работа, вынужденное положение);
- Беременные обеих групп чаще имели отягощение наследственности и акушерско-гинекологического анамнеза (для женщин с ранним ГСД: самопроизвольные выкидыши по материнской линии, индуцированные выкидыши, артериальная гипертензия при предыдущих беременностях);
- Для женщин с поздним ГСД: сахарный диабет 1 типа у родственников, дисменорея, привычное невынашивание беременности);
- Гипергликемия, выявленная до 24 недель беременности, оказывала более неблагоприятное влияние на ее течение и исходы (неразвивающаяся беременность, угрожающие ранний и поздний выкидыши, плацентарная недостаточность, предлежание плаценты, преждевременные роды, антенатальная гибель плода).

Ведение пациенток с ГСД является междисциплинарной проблемой, в решении которой участвуют врачи специалисты: акушер-гинеколог, нутрициолог, эндокринолог, психолог, врач ЛФК.

Школа для женщин с гестационным сахарным диабетом несет в себе следующие позитивные компоненты:

- Обучение является интегрирующим компонентом лечебного процесса и обеспечивает пациентов знаниями и навыками, способствующими достижению конкретных терапевтических целей;
- Обучающие мероприятия проводятся со всеми пациентами от момента выявления заболевания и на всем его протяжении;
- Для обучения используется специально разработанная структурированная программа, адресованная пациентам с ГСД;
- Обучение пациентов проводится специально подготовленными медицинскими работниками: акушером-гинекологом, эндокринологом, клиническим психологом, диетологом, студентами медицинского вуза;
- Возможно проведение занятий в онлайн-формате;
- Обучение приведет к улучшению клинических исходов и экономии ресурсом здравоохранения.

Программа «Школы для женщин с гестационным сахарным диабетом» включает в себя:

- общие сведения о заболевании, питании, физической активности, психосоциальную поддержку, повышение качества жизни, обучение самоконтролю гликемии, инсулинотерапию, послеродовое наблюдение и прегравидарную подготовку к последующей беременности.

Базисное техническое оснащение Школы для женщин с гестационным сахарным диабетом включает в себя:

- структурированные программы обучения с набором наглядных пособий (плакаты, карточки с изображением продуктов);
- персональный компьютер с выходом в интернет;
- мультифункциональное устройство;

- интерактивная панель или доска маркерная;
- глюкометры и тест-полоски;
- образцы препаратов и средства введения инсулина;
- весы для взвешивания продуктов.

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АНЕВРИЗМАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РИСКОВ ИХ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ

Организация: ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Проектная команда: Бобинов В.В.¹

1. Врач-нейрохирург, научный сотрудник

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Церебральные аневризмы представляют собой патологические локальные выпячивания стенки артерии и являются одной из основных причин внутричерепного кровоизлияния, чаще возникающего у лиц трудоспособного возраста [Brisman J. L., 2006; Крылов В. В., 2011]. Осложненное течение аневризматической болезни может привести к развитию грубого, стойкого неврологического дефицита или летальному исходу [Zubkov Y. N., 1984]. В последние десятилетия, в том числе, благодаря активному внедрению внутрисосудистых методик окклюзии церебральных аневризм, был достигнут значительный прогресс в лечении пациентов с этой цереброваскулярной патологией.

Достижения последних лет позволили расширить сферу применения внутрисосудистых методик практически на все виды и локализации церебральных аневризм, создавая прямую альтернативу микрохирургическому лечению [Fiorella D., 2004; Zhang L., 2021]. Результаты крупных междуна-родных рандомизированных исследований, таких как International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT), Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT) продемонстрировали лучшие клинические исходы при внутрисосудистом лечении пациентов в остром периоде субарахноидального кровоизлияния (САК) по сравнению с микрохирургическими методиками, отметив при этом такие преимущества как возможность с меньшими рисками оперировать пациентов изначально в тяжелом состоянии, с отягощенным соматическим статусом, грубым неврологическим дефицитом, в том числе обусловленным разрывом аневризмы, а также возможность проведения химической ангио-пластики для лечения и профилактики церебрального вазоспазма [Molyneux A. J., 2015; Spetzler R. F., 2015].

Постепенное накопление данных об отдаленных результатах внутрисосудистой окклюзии аневризм дало понять, что достигнутый радикальный результат выключения аневризмы из кровотока может быть недолговечным, а, в ряде случаев, устраненные риски внутричерепного кровоизлияния могут возобновиться [Cognard C., 1998; Gallas S., 2005; Aikawa H., 2007; Vanzin J. R., 2012]. При этом большинство сообщений о кровоизлиянии из ранее окклюзированных аневризм указывают на более тяжелое течение заболевания, чаще приводящее к глубокой инвалидизации и летальному исходу [Schaafsma J. D., 2009; Cho Y. D., 2012; Ando K., 2021].

Таким образом, очевидна необходимость и актуальность изучения причин рецидивирования церебральных аневризм после внутрисосудистых вмешательств, а также оптимизация тактики их эндоваскулярного лечения в зависимости от факторов риска формирования рецидива.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последние годы стали появляться сообщения о внутричерепных кровоизлияниях из аневризм после их внутрисосудистой окклюзии, происходящих за счет формирования рецидива [Son W., 2020; Hou K., 2020]. Рецидивом, согласно J.V. Byrne (1999), является увеличение количества контрастного вещества, заполняющего аневризму, относительно ангиографического вида аневризмы в конце лечения [Byrne J. V., 1999].

Согласно данным ряда авторов рецидив аневризмы может произойти в результате субтотальной окклюзии аневризмы или уплотнения комплекса спиралей в ней, что вызывает опасения по поводу способности данной методики защитить от продолженного роста аневризмы и повторного кровоизлияния [Byrne J. V., 1999; Raymond J., 2003; Hou K., 2020].

На сегодняшний день нет единого мнения о вероятных факторах риска формирования рецидива, так, ряд авторов указывают, что женский пол, молодой возраст пациента, перенесенный разрыв аневризмы, локализация аневризмы в вертебробазилярном бассейне повышают риски формирования рецидива [Shi H., 2017; Fingerlin T. J., 2020]. Согласно другим публикациям, пол, возраст и локализация аневризмы не имеют значения для рецидивирования аневризмы, в то время как, лечение аневризмы в острую фазу кровоизлияния, большой размер и широкая шейка аневризмы являются предикторами формирования рецидива [Raymond J., 2003; Lecler A., 2015].

В настоящее время не разработано единой стратегии эндоваскулярного лечения, которая учитывает факторы риска формирования рецидивов и способствует сохранению радикального результата выключения аневризмы из кровотока в отдаленном послеоперационном периоде. Необходимость решения этой задачи явилась основанием к проведению данного диссертационного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов эндоваскулярного лечения пациентов с церебральными аневризмами путем оптимизации тактики на основании выявленных предикторов их рецидивирования.

Задачи исследования

1. Провести оценку первичных и отдаленных результатов радикальности окклюзии аневризм в зависимости от метода внутрисосудистого лечения.
2. Исследовать особенности формирования рецидивов церебральных аневризм в зависимости от первично выбранного типа внутрисосудистого лечения.
3. Выявить предикторы рецидивирования церебральных аневризм после внутрисосудистых вмешательств.
4. Разработать и предложить алгоритм дифференцированного выбора типа лечения пациентов в зависимости от степени риска рецидива аневризмы.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые на большом, хорошо верифицированном материале уточнена динамика радикальности окклюзии аневризм в отдаленном послеоперационном периоде, изучены частота и сроки формирования рецидивов церебральных аневризм после различных видов внутрисосудистых вмешательств.

На основании проведенного анализа анатомо-топографических и морфометрических характеристик церебральных аневризм, определены параметры аневризмы, достоверно влияющие на стабильность ангиографического и функционального исхода лечения.

Впервые разработана и предложена расширенная классификация рецидивов церебральных аневризм, на основании которой сформирован алгоритм дифференцированного подхода к выбору оптимального метода оперативного вмешательства при рецидиве аневризмы.

Разработан и предложен алгоритм выбора тактики внутрисосудистого оперативного вмешательства, позволяющий оптимизировать лечение пациентов с церебральными аневризмами, достигая стабильный радикальный ангиографический результат в отдаленном послеоперационном периоде и минимизируя риски кровоизлияния из оперированной аневризмы.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАБОТЫ

Показано, что своевременное проведение контрольных ангиографических исследований в отдаленном послеоперационном периоде после внутрисосудистой окклюзии церебральных аневризм позволяет адекватно оценить стабильность результата операции, а при выявлении рецидива, своевременно и адекватно выполнить повторное оперативное вмешательство.

Подтверждено, что анализ морфометрических характеристик церебральной аневризмы в большинстве случаев позволяет достоверно прогнозировать риски формирования ее рецидива на дооперационном этапе.

Возможность дифференцированного выбора адекватного метода эндоваскулярного вмешательства (окклюзия спиралями, окклюзия с баллон-ассистенцией, окклюзия со стент-ассистенцией или реконструкция несущей аневризму артерии путем имплантации потокотклоняющего стента) с учетом предикторов рецидива аневризмы позволяет достигнуть радикального результата проведенного оперативного вмешательства, а также способствует сохранению этого результата в отдаленном послеоперационном периоде.

Подтверждено, что применение методик стентирования несущей аневризму артерии (при имплантации ассистирующего или потокотклоняющего стентов) позволяет существенно повысить радикальность окклюзии аневризмы в отдаленном послеоперационном периоде, однако требует обязательного длительного приема двойной дезагрегантной терапии.

Разработан и предложен алгоритм дифференцированного выбора метода внутрисосудистого вмешательства на церебральной аневризме в зависимости от предикторов формирования рецидива, разработана и предложена тактика ведения пациента при неполной окклюзии и рецидиве аневризмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 177 пациентов от 18 до 75 лет с церебральными аневризмами, оперированных в РНХИ им. Проф. А. Л. Поленова с 2013 по 2016 гг. и проходивших контрольные обследования в последующие месяцы до 2021 г.

Объекты исследования: пациенты с церебральными аневризмами различной локализации, данные спиральной компьютерной, магнитно-резонансной и дигитальной субтракционной ангиографии.

Предмет исследования: данные ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с церебральными аневризмами, оперированных с применением различ-

ных видов эндоваскулярных вмешательств (изолированная окклюзия отделяемыми спиралями, окклюзия с использованием баллонной и стент-ассистенции, имплантация потокотклоняющих стентов).

В настоящее исследование было включено 177 пациентов (48 мужчин и 119 женщин) с 195 церебральными аневризмами в возрасте от 18 до 75 лет, оперированных с использованием эндоваскулярных методов лечения на базе нейрохирургического отделения №3 Российского научно-исследовательского нейрохирургического института — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации в период с 2013 по 2016 г. Средний возраст больных составил 52 ± 12 лет, минимальный возраст составил 18 лет, максимальный — 75 лет.

Выбор метода внутрисосудистого лечения у пациентов, вошедших в наше исследование основывался на анатомо-топографических и морфометрических особенностях аневризмы, а также с учетом периода течения аневризматической болезни.

ОЦЕНКА ПЕРВИЧНЫХ АНГИОГРАФИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕННОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ.

При анализе ангиограмм, выполненных в конце оперативного лечения определялась радикальность выключения аневризмы из кровотока, сохранность вовлеченных в аневризму артериальных ветвей, отсутствие провисания витков спиралей в просвет сосуда, наличие стагнации контрастного вещества в мешке аневризмы (если использовались методики стентирования несущей аневризму артерии), позиция имплантированного стента. Степень окклюзии аневризмы определялась по классификациям Raymond-Roy (2006), H.S. Cekirge and I. Saatci (2016).

Из 195 церебральных аневризм 169 (86,7%) были окклюзированы отделяемыми спиралями, в том числе с использованием ассистирующих методик, из них в 64 (37,9%) случаях достигнуто выключение аневризмы из кровотока с использованием отделяемых спиралей без дополнительных ассистирующих методик, в 41 (24,2%) случае использовалась баллонная ассистенция, в 64 (37,9%) — стент-ассистенция. В 26 (13,3%) наблюдениях выполнена реконструкция несущей аневризму артерии потокотклоняющим стентом. Тотальное выключение аневризмы из кровотока достигнуто в 101 (58,8%) случае, субтотальное — в 52 (30,8%), в 16 (9,4%) случаях выполнена частичная окклюзия ($p < 0,05$) (Рисунок 1).

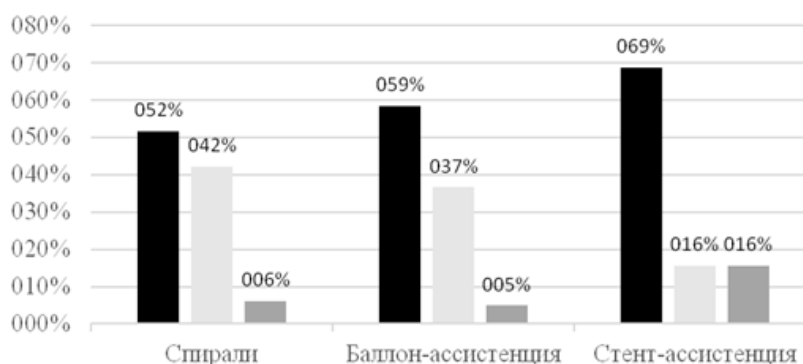


Рисунок 1 — Первичная радикальность окклюзии церебральных аневризм по классификации Raymond-Roy (2006)

Отмечено повышение первичной радикальности оперативного лечения, направленного на выключение аневризмы из кровотока при использовании ассистирующих методик

(OR=1,726, 95%ДИ 0,917-3,251, $p<0,05$). При этом стент-ассистенция имеет более высокие показатели радикальности по сравнению с группой без ассистирующих методик (68,8% и 51,6% соответственно; OR=2,067, 95%ДИ 1,005-4,250, $p<0,05$).

Во всех 26 случаях применения потокотклоняющих стентов достигнуто ремоделирование несущего аневризму сосуда (Класс IV A по классификации H.S. Cekirge and I. Saatci (2016)).

По нашим данным, неблагоприятными факторами, препятствующими достижению тотальной окклюзии аневризмы отделяемыми спиралями, в том числе с использованием баллон-ассистенции, являются широкая шейка (более 6мм), крупный размер (15-25 мм) аневризмы ($p<0,005$), а благо-приятными — размеры шейки в диапазоне 3-6 мм, обычный размер (4-15 мм) аневризмы ($p<0,005$).

ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ АНГИОГРАФИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Отдаленными результатами мы считали данные селективной це-ребральной ангиографии, выполненной в срок не ранее 6 месяцев после проведенного оперативного вмешательства. При анализе контрольных ангиограмм учитывалась динамика и полнота выключения аневризмы из кровотока, используя вышеописанные классификации Raymond-Roy (2003) и H.S. Cekirge and I. Saatci (2016).

Проведенный анализ контрольных ангиограмм показал, что результат окклюзии может быть стабильным и нестабильным. При этом нестабильный результат окклюзии может быть обусловлен как повышением степени окклюзии изначально нерадикально выключенной аневризмы, так и формированием рецидива (Рисунок 2).

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте (36,8% через 6 месяцев, 58,5% через 12 месяцев, 54,8% через 36 месяцев) нестабильной окклюзии церебральных аневризм при изолированной окклюзии отделяемыми спиралями, 32,3% через 6 месяцев, 43,7% через 12 месяцев, 61,6% через 36 месяцев при использовании баллон-ассистенции, 37,5% через 6 месяцев, 34,2% через 12 месяцев, 30,7% через 36 месяцев при стент-ассистенции.

Субтотальная окклюзия в нашей серии оказалась самым нестабильным типом окклюзии (класс II по классификации Raymond-Roy, 2003) ($p<0,05$).

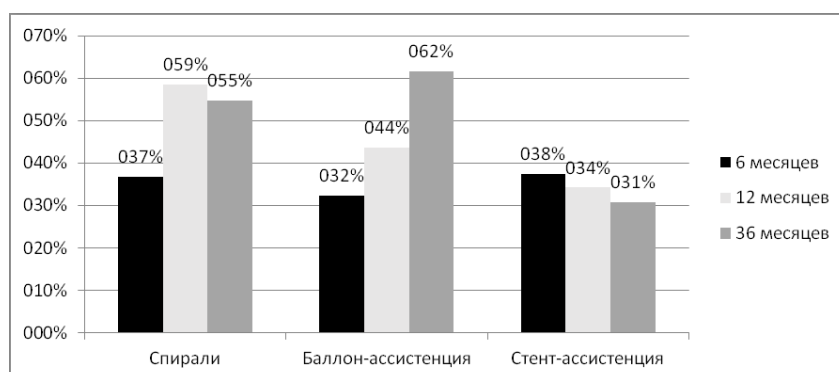


Рисунок 2 — Нестабильный результат окклюзии в отдаленном послеоперационном периоде

Был проведен анализ прироста радикальной окклюзии в отдаленном послеоперационном периоде (Рисунок 3)

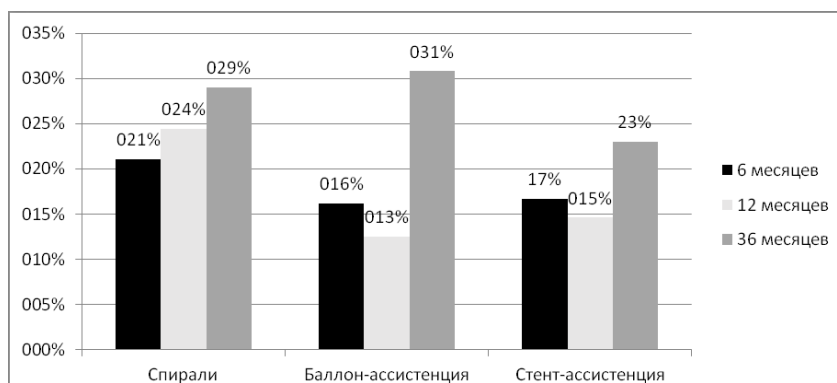


Рисунок 3 — Прирост радикальной окклюзии в отдаленном послеоперационном периоде

Было установлено, что при использовании изолированной окклюзии аневризмы отделяемыми спиралями прирост радикальной окклюзии в отдаленном периоде составило 24,8% (21,1% через 6 месяцев, 24,4% через 12 месяцев, 29% через 36 месяцев), при использовании баллон-ассистенции — 19,8% (16,2% через 6 месяцев, 12,5% через 12 месяцев, 30,8% через 36 месяцев), при стент-ассистенции — 18,1% (14,6% через 6 месяцев, 23% через 12 месяцев, 18,1% через 36 месяцев) ($p < 0,05$).

В ходе анализа данных контрольных послеоперационных ангиограмм проведена оценка сроков и частоты формирования рецидивов (Рисунок 4)

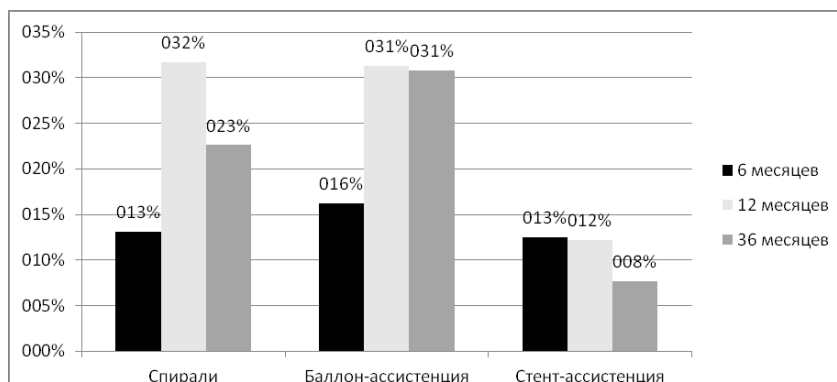


Рисунок 4 — Частота и сроки формирования рецидивов церебральных аневризм

Выявлено, что после применения изолированной окклюзии аневризмы отделяемыми спиралями частота формирования рецидивов составляет 22,5% (13,1% через 6 месяцев, 31,7% через 12 месяцев, 22,6% через 36 месяцев), при использовании баллон-ассистенции — 26,1% (16,2% через 6 месяцев, 31,3% через 12 месяцев, 30,8% через 36 месяцев), при стент-ассистенции — 10,8% (12,5% через 6 месяцев, 12,2% через 12 месяцев, 7,7% через 36 месяцев) ($p < 0,05$).

ОЦЕНКА РИСКОВ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЦИДИВОВ

Проведен статистический анализ анатомо-топографических, морфо-метрических характеристик аневризмы и несущего ее сосуда для выявления факторов риска формирования рецидива аневризмы после внутрисосудистого лечения.

Согласно полученным данным локализация аневризмы, вовлеченность бифуркации, включение веток, изгиб артерии, наличие дивертикулов не оказывают статистически значимого влияния на риск рецидивирования.

При анализе морфометрических характеристик аневризмы установлено, что статистически значимыми предикторами рецидива аневризмы после внутрисосудистой окклюзии является крупный размер (15-25 мм) аневризмы ($p=0,043$), высота аневризмы более 6 мм ($p=0,037$).

Произведен анализ зависимости рисков рецидива от применяемого метода внутрисосудистого лечения. Полученные данные указывают, что риск рецидива аневризмы в 1,83 раза выше при использовании отделяемых спиралей без применения ассистирующих методик ($p=0,028$), а также в 2,03 раза выше, если достигнута радикальность «класс II» (по классификации Raymond-Roy, 2006г.) ($p=0,011$).

Кроме того, установлено, что еще одним предиктором рецидива является перенесенное внутримозговое кровоизлияние из аневризмы ($p=0,017$).

Таким образом, достоверными предикторами рецидива аневризмы после внутрисосудистого лечения по нашим данным являются: крупный размер аневризмы ($p<0,05$), высота аневризмы более 6 мм ($p<0,05$), использование отделяемых спиралей без применения ассистирующих методик ($p<0,05$), субтотальная окклюзия аневризмы («Класс II» по классификации Raymond-Roy, 2003) ($p<0,05$), перенесенное внутримозговое кровоизлияние из аневризмы ($p<0,05$).

КЛАССИФИКАЦИЯ РЕЦИДИВОВ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

На основании анализа полученных ангиографических и катamnестических данных нами была разработана расширенная классификация рецидивов церебральных аневризм. Нами впервые выделены технические рецидивы, связанные с недостаточно радикальным первоначальным выключением аневризмы из кровотока, а также истинный рецидив, обусловленный продолженным ростом аневризмы. На наш взгляд, существенным дополнением для дальнейшей работы становится выделение следующих особенностей в классификации аневризм:

I. По сроку выявления:

- ранний (0-12 месяцев)
- отсроченный (12-36 месяцев)
- поздний (более 36 месяцев).

II. По степени рецидива: [Raymond J., 2003].

- контрастирование шейки аневризмы, появившееся на контрольной ангиографии после тотального, ангиографически подтвержденного выключения аневризмы из кровотока («Малый рецидив»);
- контрастирование мешка аневризмы и формирование новой камеры в том же сегменте пораженной артерии («Большой рецидив»)

III. В зависимости от вида:

- истинный, характеризующийся непосредственным ростом мешка и шейки аневризмы, формированием новой камеры аневризмы в том же сегменте артерии чаще выявляемый в позднем послеоперационном периоде;
- ложный, представляющий собой реканализацию либо за счет уплотнения комплекса спиралей, либо за счет протрузии спиральями купола аневризмы и выхода их в субарахноидальное пространство. Последний — несет в себе высокие риски повторного

массивного кровоизлияния за счет возможности формирования широкого дефекта в стенке аневризмы и выявляется как в раннем, так и в отсроченном послеоперационном периодах.

IV. По причине формирования рецидива церебральных аневризм:

- гемодинамический (когда комплекс спиралей в аневризме находится в зоне гемодинамического удара и постепенно выдавливается из аневризмы в сторону купола, растягивая аневризму, и вызывая ее дальнейший рост);
- атеротромботический (когда в аневризме имеются тромботические и атеросклеротические массы и первично создается впечатление о полном выключении аневризмы из кровотока, но с течением времени спирали смещаются в направлении купола через них);
- технический, связанный с некорректной установкой устройств — спиралей, ассистирующих и потокотклоняющих стентов, выявление которого в раннем послеоперационном периоде может быть расценено как осложнение, а в отсроченном и позднем периодах как ложный рецидив.

V. По клиническому течению:

- асимптомный
- симптомный, который может проявить себя субарахноидальным кровоизлиянием, тромбоэмболическими эпизодами и масс-эффектом.

Необходимо отметить, что стабильное контрастирование пришеечной части аневризмы, либо ее тела при изначально неполной окклюзии аневризмы следует считать ее резидуальным заполнением, а не рецидивом.

ОПТИМИЗИРОВАННАЯ ТАКТИКА ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ, РЕЦИДИВИРОВАВШИХ ПОСЛЕ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ЛЕЧЕНИЯ

На основании комплексного анализа данных исследования о результатах лечения пациентов с рецидивами церебральных аневризм после внутрисосудистого лечения нами был разработан алгоритм дифференцированного подхода к выбору оптимального метода оперативного



Рисунок 5 — Алгоритм дифференцированного подхода к выбору оптимального метода оперативного вмешательства при рецидиве церебральной аневризмы

Как следует из представленного алгоритма, в большинстве случаев предлагается проведение реконструктивного оперативного вмешательства с использованием ассистирующих или потокотклоняющих стентов, микрохи-рургических методов лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМЫ

Из 195 оперированных церебральных аневризм рецидивировала 41 аневризма. Распределение по степени и виду рецидива представлены на рисунке 6.



Рисунок 6 — Распределение рецидивов по виду и степени

Из 41 рецидивировавшей аневризмы оперативное лечение потребовало 34 аневризмы, из них 18 — после изолированной окклюзии спиралями, 11 — после баллон-ассистенции, 4 — после стент-ассистенции, 1 — после имплантации потокотклоняющего стента (Таблица 1).

Таблица 1 — Распределение повторных хирургических вмешательств при рецидиве аневризмы

Вид операции	Количество операций
Окклюзия спиралями	6
Баллон — ассистенция	2
Стент-ассистенция	14
Потокотклоняющие стенты	11
Микрохирургическое клипирование	1
Всего	34

В 1 случае после доокклюзии аневризмы спиралями с баллон-ассистенцией отмечено повторное формирование рецидива, за счет продолженного роста аневризмы, что в дальнейшем потребовало имплантации потокотклоняющего стента. Ни один случай рецидива не продемонстрировал повторного внутричерепного кровоизлияния и при повторном лечении не привел к нарастанию неврологической симптоматики в послеоперационном периоде.

Следовательно, в большинстве случаев коррекция рецидива подразумевала реконструкцию несущего аневризму сосуда путем имплантации ассистирующего, либо потокотклоняющего стента, что позволило достигнуть стабильного радикального выключения аневризмы из кровотока.

Анализ полученных нами данных подтверждает необходимость длительного ангиографического контроля радикальности выключения аневризмы из кровотока, для своевремен-

ного выявления их рецидива и выполнения повторного оперативного вмешательства для предупреждения возможного разрыва аневризмы.

На основании полученных данных о том, что ведущую роль в формировании рецидива аневризмы играет изначально неполная ее окклюзия, нами был разработан алгоритм дифференцированного отбора пациентов на эндоваскулярное лечение (Рисунок 7).



Рисунок 7 — Алгоритм дифференцированного отбора пациентов на эндоваскулярное лечение

Одним из определяющих факторов являются анатомо-морфометрические характеристики аневризмы, на основании которых проводится оценка возможности радикального выключения аневризмы из кровотока с использованием отделяемых спиралей. К таким характеристикам аневризмы относят мешотчатую, шарообразную форму, узкую невытянутую шейку, однокамерное строение, отсутствие вовлеченности артериальных ветвей в шейку и мешок аневризмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение отдаленных ангиографических результатов внутрисосудистого лечения пациентов с церебральными аневризмами показало достаточно высокую частоту их рецидивирования. Вероятность формирования рецидива аневризмы после ее изолированной окклюзии спиралями, может достигать 13,1% уже через 6 месяцев после проведенного оперативного лечения, 31,7% через 12 месяцев и 22,3% через 36 месяцев, в среднем составляя 22,5% ($p < 0,05$).

Исходя из выявленных нами предикторов формирования рецидива (применение изолированной окклюзии аневризмы отделяемыми спиралями ($p = 0,028$), субтотальная окклюзия аневризмы (класс II по классификации Raymond-Roy, 2006) ($p = 0,011$), крупный размер (15-25 мм) аневризмы ($p = 0,043$), высота аневризмы выше 6 мм ($p = 0,037$), перенесенное внутри-мозговое кровоизлияние из аневризмы ($p = 0,017$)) было сформировано два алгоритма:

выбора оптимального метода внутрисосудистого лечения пациентов с церебральными аневризмами и дифференцированного подхода к выбору метода оперативного вмешательства при рецидиве церебральной аневризмы.

Использование разработанных и предложенных нами алгоритмов будет способствовать оптимизации внутрисосудистого лечения пациентов с церебральными аневризмами, минимизируя риски их рецидивирования, снижая риски повторного субарахноидального кровоизлияния в отдаленном послеоперационном периоде, а также потребность в проведении повторного оперативного вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. При оценке ближайших и отдаленных ангиографических результатов внутрисосудистого лечения церебральных аневризм установлено, что первичная радикальность окклюзии аневризм при использовании изолированной окклюзии отделяемыми спиралями составила 51,6%, при использовании баллон-ассистенции — 58,5%, стент-ассистенции — 68,8%, при применении потокотклоняющих стентов (78,6%); прирост радикальной окклюзии аневризмы в отдаленном периоде после окклюзии аневризмы отделяемыми спиралями составил 24,8%, после окклюзии аневризм отделяемыми спиралями с баллон-ассистенцией — 19,8%, после окклюзии аневризм отделяемыми спиралями со стент-ассистенцией -18,1% ($p < 0,05$).
2. Вероятность формирования рецидива аневризмы после ее изолированной окклюзии спиралями составляет до 22,5% ($p < 0,05$), после окклюзии аневризмы спиралями с использованием методики баллон-ассистенции — 26,1% ($p < 0,05$), при использовании стент-ассистенции — 10,8% ($p < 0,05$). Лучшие результаты получены при использовании потокотклоняющих стентов (3,8%) ($p < 0,05$).
3. Основными предикторами формирования рецидива аневризмы в отдаленном послеоперационном периоде являются: крупный размер (15-25 мм) аневризмы ($p = 0,043$), применение изолированной окклюзии аневризмы отделяемыми спиралями ($p = 0,028$), субтотальная окклюзия аневризмы (класс II по классификации Raymond-Roy, 2006) ($p = 0,011$).
4. Персонализированный подход при выборе оптимальной хирургической тактики для лечения пациентов с церебральными аневризмами на основе разработанного и предложенного нами алгоритма предоперационного планирования оптимизирует тактику хирургического вмешательства, позволяя достигнуть стабильной радикальной окклюзии аневризмы, снизить частоту послеоперационных осложнений и рецидивов аневризм в отдаленном послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразным является нерадикальное выключение аневризмы из кровотока отделяемыми спиралями с последующим использованием ассистирующих или потокотклоняющих стентов в холодном периоде для достижения радикальной окклюзии аневризмы в связи с ограниченностью применения методики стентирования церебральных артерий в остром периоде кровоизлияния из аневризмы.
2. Следует рассматривать возможность микрохирургического лечения при наличии у пациента противопоказаний к приему двойной дезагрегантной терапии (онкологическое заболевание, планируемое внутриполостное оперативное вмешательство), а при нецелесообразности его выполнения (труднодоступная локализация, тяжелое

- состояние пациента) рассматривать возможность нерадикальной окклюзии, как опцию с дальнейшим повторным вмешательством при устранении противопоказаний.
3. Ангиографический контроль радикальности окклюзии аневризмы в отдаленном послеоперационном периоде является неотъемлемой частью лечебной стратегии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

Необходимо дальнейшее изучение механизмов формирования, роста, разрыва и рецидивирования церебральных аневризм. Развитие современных методов лабораторной диагностики должно позволить оценить роль молекулярно-генетических и биохимических механизмов в патогенезе данного заболевания, выявить возможные факторы, влияющие на развитие и прогрессирование аневризматической болезни сосудов головного мозга.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Организация: ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Проектная команда: Бомов П.О.¹, Ермакова Л.В.², Толмачев М.С.³, Калинина А.В.⁴, Лыткина Ю.В.⁵, Нищета Н.Э.⁶

- 1. Доцент кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии, кандидат медицинских наук*
- 2. Студент 2 курса, медико-профилактический факультет*
- 3. Студент 2 курса, медико-профилактический факультет*
- 4. Ординатор 2-ого года обучения, терапевтический факультет*
- 5. Ординатор 2-ого года обучения, терапевтический факультет*
- 6. Ординатор 1-ого года обучения, терапевтический факультет*

ВВЕДЕНИЕ

Психическое здоровье (ментальное здоровье) — согласно определению Всемирной организации здравоохранения, это состояние благополучия, при котором человек может реализовать свой собственный потенциал, справляться с обычными жизненными стрессами, продуктивно и плодотворно работать, а также вносить вклад в жизнь своего сообщества.

В этом позитивном смысле психическое здоровье является основой благополучия и эффективного функционирования человека.

Взаимоотношение психики и тела всегда привлекало пристальное внимание исследователей разных специальностей. На протяжении последних 50 лет были созданы несколько основополагающих концепций развития этой группы расстройств, относящихся к пограничной психиатрии. В последние годы отмечается значительный рост расстройств категории психосоматических реакций, состояний и заболеваний. Указанные расстройства снижают адаптационный потенциал пациентов.

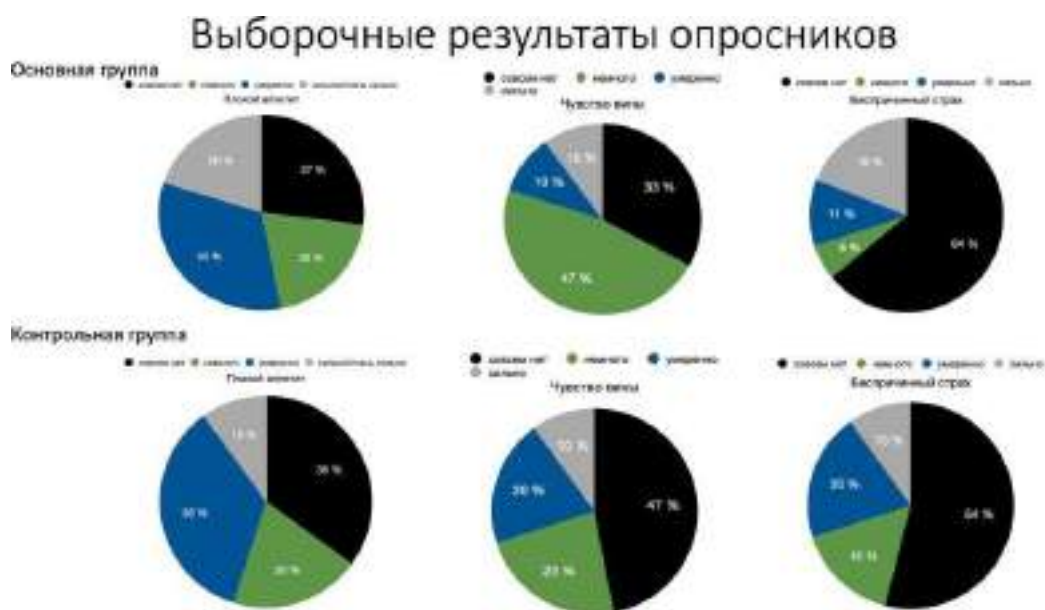
Цель данной НИР — провести оценку стрессоустойчивости и качества жизни пациентов с психосоматическими заболеваниями в стационарных условиях для выбора более эффективных методов лечения.

Материалы и методы, используемые в работе: в психосоматическом отделении ГБУЗ Введенской больницы общим методом, были отобраны 18 пациентов обоего пола в возрасте от 45 до 60 лет с коморбидными кардиологическими и психическими расстройствами. Были выделены основная группа пациентов с перенесенным COVID-19 (12 пациентов) и контрольная группа из 6 пациентов, не имевших в анамнезе COVID-19. Были использованы выборки вопросов из шкалы объективизации качества жизни больных с психосоматическими расстройствами и методика стрессоустойчивости Холмса и Раге.

Полученные результаты и их обсуждение: По выборочным данным опросников выяснилось, что у основной группы, перенесшей COVID-19, сниженный аппетит в полной мере присутствует у 20% опрошенных, и лишь немного и отсутствует в сумме у 47% опрошенных. В то время как у контрольной группы, без COVID-19, присутствует аппетит у 10% опрошенных и в полной мере отсутствует у 35%.

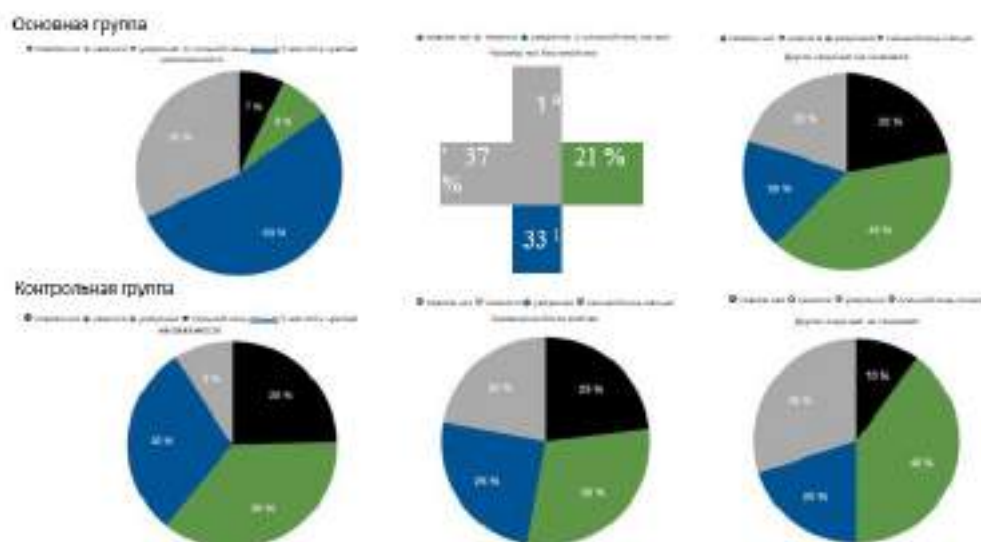
Чувство вины в основной группе испытывают всего 10%. вовсе не испытывает 33%. В контрольной группе результаты отличны: совсем нет — 47%, сильно — 10%, как и у основной группы.

Беспричинный страх испытывают в основной группе 19% опрошенных, у большинства (64%) он отсутствует вовсе. В контрольной группе получились такие результаты: совсем нет — 54%, сильно и умеренно 30%, что говорит о большей тревожности людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию.



Чувство напряженности в основной группе испытывает 32%, умеренно — 53%, немного — 8%, совсем нет — 7%. В контрольной группе результаты: совсем нет — 25%, немного 36%, умеренно — 30%, сильно/очень сильно — 9%.

Зато чрезмерное беспокойство в основной группе, перенесшей новую коронавирусную инфекцию, испытывает 37% опрошенных, что сильно приближенно к половине от всех больных, также, как и чувство напряженности присутствует у 32%. В контрольной группе результаты вышли такими: сильно/очень сильно — 22%, совсем нет у 23%, что показывает тенденцию присутствия тревожности у людей, перенесших коронавирусную инфекцию.

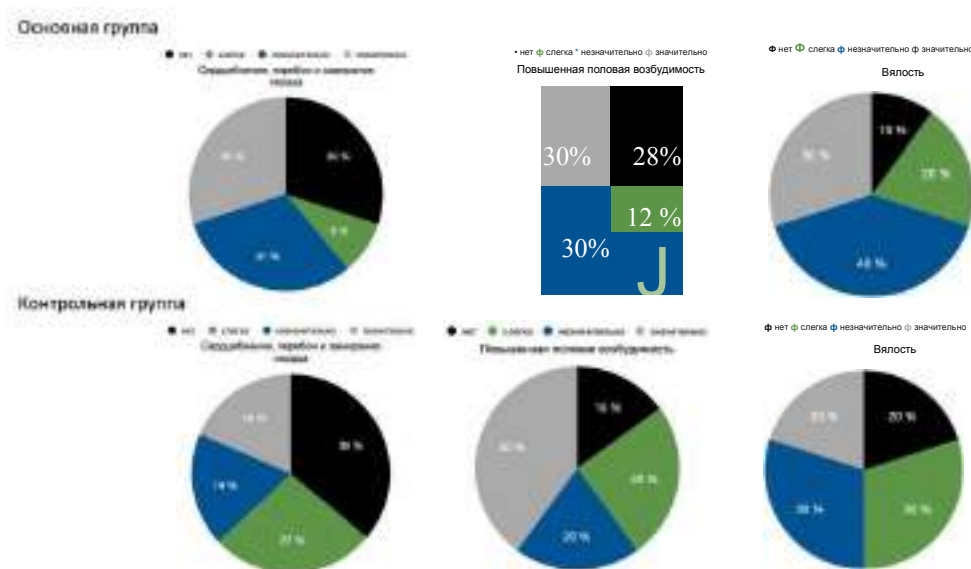


На вопрос «другие люди вас не понимают» результаты опроса основной группы показали такую статистику: совсем нет — 22% опрошенных и сильно/очень сильно — 20%. На данный опрос контрольная группа ответила: сильно/очень сильно — 30%, совсем нет 10%.

Так, как мы брали больных из Введенской больницы отделения психосоматических расстройств, где лежат пациенты преимущественно с заболеваниями ССС, то в выборку вопросов мы включили «перебои сердечного ритма, замирание сердца и учащенное сердцебиение», на что результаты основной группы показали 30% — значительно, незначительно и слегка — 40%, и совсем отсутствуют у 30% опрошенных. У контрольной группы менее выраженные проблемы с сердечным ритмом: значительно — 19%, отсутствуют у 36% больных.

Вопрос о повышенной половой возбудимости в основной группе дал такие результаты: значительно — 30%, слегка и незначительно в сумме 42%, и 28% опрошенных ответило «нет». У контрольной группы, не болевших коронавирусом результаты получились: значительно — 40% и отсутствует у 15%.

Вялость испытывает: значительно — 30% опрошенных основной группы, и всего 10% ее не испытывают. Вялость в контрольной группе испытывают 20% и практически не испытывают 20%.



Общий опрос для обеих групп дал такие результаты: опрошенные считают, что их недомогания обусловлены исключительно психологически — 10%, преимущественно — 80%, и лишь 10% опрошенных считают, что недомогания вызваны частично психологически. Ответы на физический показатель: нет — 20%, слегка — 30%, частично — 20% и преимущественно 30%. Как мы можем увидеть, ни один из опрошенных не считает, что его недомогания обусловлены лишь физически и также они не считают, что оно не вызвано психологическим аспектом.

Методика стрессоустойчивости Холмса и Раге показала нам, что высокая стрессоустойчивость у контрольной и основной групп присутствует лишь у 28% опрошенных, пограничная у 26% и низкая аж у 46% опрошенных. Также данные показатели доказывает статистика вопроса: чрезмерное беспокойство и слезливость на фоне сложных эмоциональных моментов в жизни.

Также, по данным проведенного исследования у 80% пациентов были выявлены умеренные и выраженные нарушения стрессоустойчивости, которые возникали в результате

смены места работы, изменением социальной активности и привычек, а также проблем взаимоотношений с начальством.

У пациентов, переболевших COVID-19, была отмечена сильно выраженная тенденция к межличностной сензитивности, которая может проявляться в застенчивости или скованности в общении, ощущения недружелюбия со стороны окружающих. В группе больных, не переносивших ранее COVID-19, преобладали изменения проведения досуга и отдыха, а также отношений в семье. В группе пациентов, перенесших COVID-19 были значительно выражены тревожные переживания, отмечалась высокая степень соматизации, умеренно выраженная тенденция к «застреванию» на эмоционально значимых переживаниях, проблемы в большей степени касались отношений с начальством и коллегами по работе, изменения пищевого поведения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСНИКОВ

обусловлены ли ваши недомогания:					
	нет	слегка	частично	преимущественно	исключительно
физически	20%	30%	20%	30%	-
психологически	-	10%		80%	10%
методика стрессоустойчивости Холмса и Раге					
высокая стрессоустойчивость					28%
пограничная стрессоустойчивость					26%
низкая стрессоустойчивость (ранимость)					46%

ВЫВОД

В ходе исследования в контрольной группе пациентов, перенесших COVID-19, было выявлено снижение стрессоустойчивости исследуемых, также отмечена явная тенденция к изменению жизненных принципов, склонности к более частому развитию многих заболеваний, выявлены изменения поведения в обществе. Пациенты, не имеющие в анамнезе COVID-19, менее склонны к ограничению психических и физических нагрузок, изменению привычек и к колебаниям психической активности. Данное исследование может использоваться при выборе хода лечения, изменения вектора терапии уже поступивших в отделение пациентов и их реабилитации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Собенников В.С., Белялов Ф.И. Соматизация и психосоматические расстройства. Иркутск, 2010. 230с.
2. Психосоматические расстройства в клинической практике. Под ред. Акад. А.Б. Смулевича. М., 2019. 776с.

РАЗРАБОТКА ИНФОРМАЦИОННО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЧАТ-БОТА В МЕССЕНДЖЕРАХ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СБОРА ПЕРВИЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ ДИСТАНЦИОННО, НЕПОСРЕДСТВЕННО ПЕРЕД ПРИЁМОМ ВРАЧА-ПЕДИАТРА, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА, АЛЛЕРГОЛОГА

Организация: ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

Проектная команда: Брюханова А.И.¹, Зямиллева Э.Н.², Паламарчук А.Ю.³

1. Студентка 6 курса педиатрического факультета ТюмГМУ

2. Студент 6 курса педиатрического факультета ТюмГМУ

3. Студент 6 курса педиатрического факультета ТюмГМУ

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ И ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ РАБОТЫ

В настоящее время до 30% детей первого года жизни страдает ФРОП (функциональными расстройствами органов пищеварения), что имеет прямую взаимосвязь формированием нарушений в работе ЖКТ в более старшем возрасте, а именно к 8 годам. Так колики могут приводить к рецидивирующим абдоминальным болям, а срыгивания к ГЭРБ.

Кроме того, важным аспектом является корреляция между пищеварительной дисфункцией у детей первого года жизни и аллергической реакцией, вследствие непереносимости белков коровьего молока. Пищевая аллергия, как составляющая аллергического марша, может способствовать развитию аллергической бронхиальной астмы, аллергического ринита.

Своевременное выявление функциональных расстройств пищеварения и их коррекция способствуют сохранению здоровья ребёнка не только в течение первого года, но и в течение всей жизни.

ФРОП, несмотря на отсутствие органических поражений, при несвоевременной коррекции могут привести к формированию заболеваний ЖКТ в более старшем возрасте. Средняя продолжительность приёма врача-педиатра составляет 12 минут, за это время необходимо не только опросить пациента/его представителей, а также привести объективный осмотр и дать рекомендации. В связи с этим в настоящих условиях важно автоматизировать, цифровизировать наиболее затратные по времени операции, путём создания и внедрения в практику врача систем поддержки принятия решения.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ПРЕДЛАГАЕМЫХ В ПРОЕКТЕ РЕШЕНИЙ

В ходе исследования проблемы возможной реализации ФРОП (функциональных расстройств органов пищеварения) в хроническую патологию ЖКТ, а также аллергических заболеваний был разработан алгоритм диагностики функциональных расстройств у детей раннего возраста. А с помощью информационных технологий спроектирован план автоматизации алгоритма, не имеющий аналогов, с возможным дальнейшим внедрением его в рабочую систему участкового врача-педиатра, гастроэнтеролога, аллерголога.

ЦЕЛЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОЕКТА

Разработка способа снижения частоты реализации хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей.

ЗАДАЧИ ПО ПРОЕКТУ

1. Сформировать алгоритм проведения сбора первичной информации о состоянии здоровья детей для диагностики нарушений в системе ЖКТ.
2. Разработать информационно-технический инструмент для помощи врачу-педиатру в принятии решений.
3. Внедрить в практическую деятельность врачей поликлиник г. Тюмени

Описательные аспекты:

Создание информационно-технологического инструмента в виде чат-ботов в мессенджерах будет использоваться для проведения сбора первичной информации дистанционно, непосредственно перед приёмом врача-педиатра, гастроэнтеролога, аллерголога будет способствовать снижению частоты реализации хронических заболеваний ЖКТ у детей. «Потребителями» являются участковые врачи — педиатры, врачи гастроэнтерологи, аллергологи и родители детей первого года жизни.

Летом 2022г. в рамках научно-исследовательской работы клинической практики проводилась проверка гипотезы о том, что создание информационно-технологического инструмента для проведения сбора первичной информации дистанционно, непосредственно перед приёмом врача-педиатра, будет способствовать снижению частоты реализации хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей в более старшем возрасте.

В рамках проверки гипотезы была изучена распространённость функциональных расстройств органов пищеварения (ФРОП) у детей первого года жизни в г. Тюмени (поликлиника номер 12, г. Тюмень) и за его пределами (г. Курган, Кетовский район, Кетовская ЦРБ) — в двух больницах средняя распространённость ФРОП детей первого года жизни составила 21% от общего количества детей до года (1/4 часть).

Что подтвердило актуальность данной темы и необходимость врачей в удобном мониторинге за функциональными нарушениями пищеварительной системы у детей 1го года жизни, пищевых аллергических реакций к белкам коровьего молока и профилактически хронических заболеваний. В обеспечении такого мониторинга информационные технологии могут и должны играть основную роль.

В качестве методов исследования используются: научно-теоретический анализ литературы и анализ документации, опрос, наблюдение, обобщение данных и подсчет.

В качестве материалов исследования используются: данные профессиональной литературы, содержание медицинской документации.

Конструктивные требования:

Разработка и внедрение онлайн чат-бота для анкетирования включает следующие этапы:

1. Выбор наиболее популярных платформ (мессенджеров, социальных сетей) для размещения на них чат-бота. Платформы должны поддерживать работу с API и быть достаточно распространёнными среди родителей детей 1-го года жизни.
2. Составление алгоритма анкеты «на бумаге»- написание технического задания:

Адаптация вопросов анкеты для адекватного восприятия родителем, определение структуры опросника-набора вопросов, их последовательность, варианты ответов и логика перехода на следующий вопрос или рекомендацию в зависимости от выбранного варианта ответа, формулировки заключений по результатам анкетирования для предоставления врачу на очном осмотре.

3. Выбор языка программирования чат-бота с условием планируемого опросника наиболее подходящим является PHP
4. Выполнение работы по программированию чат -бота согласно условиям технического задания.
5. Приобретение/создание хостинга, добавление сертификатов безопасности SSL.
6. Настройка API платформ для работы с написанным чат-ботом.
7. Тестирование работы чат-бота (поиск ошибок и их отладка).
8. Оформление профиля чат-бота, создание ссылок и QR-кодов для доступа к боту.
9. Печать материала (постеров с QR-кодами и ссылками на чат-бот), размещение их у Кабинетов врачей с описанием функции чат-бота.

В итоговом виде анкетирование выглядит таким образом:

- человек сканирует QR-код, расположенный у кабинета доктора.
- чат-бот, при добавлении нового контакта, отправляет сообщение (Здравствуйте, просим Вас пройти анкетирование по наиболее распространенным проблемам здоровья у детей 1 — го года жизни. Выбирайте из предложенных ответов тот, с которым согласны, нажмите кнопку «начать»)
- человек начинает анкетирование — бот отправляет ему вопросы. В зависимости от выбранных ответов, проходя весь алгоритм, чат-бот выдаёт результат и краткое описание что с ним делать (учитывая Ваши ответы у Вашего ребенка ФРОП К59.9, CoMiss 15 б. для пояснений и получения рекомендаций передайте эти данные вашему врачу)
- дополнительно, бот предлагает пройти анкету заново/оставить отзыв (Были ли понятны вопросы? Возникли ли трудности с выбором ответа?)
- отзывы записываются отдельным файлом (через бота можно собирать такие данные и читать их), в будущем проводится усовершенствование бота (изменение вопросов, расширение выбора ответа).

В своей системе мы совмещаем все источники, необходимые именно для решения проблемы реализации ФРОП в дальнейшую хроническую патологию — клинические рекомендации для врачей педиатров, гастроэнтерологов и аллергологов, валидизированные шкалы, опросник CoMiss., создаём из них коллаборацию и структурирует чёткий алгоритм диагностики, затем и разрабатываем для его использования цифровое решение, которое за счёт автоматизации поможет оптимизировать работу врача.

Объём необходимого вложения средств в проект для реализации и поддержания функционирования в течение 1 года на базе поликлиники г. Тюмени:

5000 руб. — приобретение хостинга + SSL протокол безопасности на 1 год 5000 руб. — продукция для размещения в поликлинике (создание макета и изготовление постеров А4 с QR кодами на дверь врачей)

20000руб. — разработка и создание скрипта анкеты для API мессенджер-клиента (сама анкета, написанная на языке PHP)

3000 руб. ежемесячно в течении года (36000 руб.) — поддержка проекта (сбор информации с анкет, обработка и отладка тех ошибок, которые не выявились при тестировании). Модификация анкет по ответам обратной связи (уточнения, разъяснения). Итого: 56000 руб.

Точный просчёт необходимых материальных ресурсов для реализации дальнейших планов будет осуществляться после внедрения онлайн чат-бота в работу педиатрического участка.

Кроме автоматизации процесса, мы преследуем вовлечённость родителей в данную систему. Опосредованно вне нашей системы, родители детей не могут воспользоваться алгоритмом, какими-либо ресурсами и помочь врачу быстрее и качественнее осуществить диагностический поиск.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разрабатываемый информационно-технический инструмент может найти широкое применение в Российской системе здравоохранения, а именно в государственных медицинских учреждениях (детские поликлиники) и использоваться участковыми врачами-педиатрами, гастроэнтерологами, аллергологами.

Мы преследуем цель двухэтапного осуществления СППВР. Коммуникация родителей с чат-ботом дистанционно непосредственно перед приёмом врача, уменьшит время на сбор первичной информации, которое лечащий доктор сможет потратить на контактную работу — разъяснения, осмотр.

В ходе составления этапов разработки и внедрения чат-бота был составлен план реализации проекта:

Первый этап: Разработка и цифровизация алгоритма (в течение 6х месяцев)

1. Создание хостинга.
2. Добавление сертификатов безопасности SSL.
3. Разработка скрипта анкеты для API мессенджер-клиента
4. Создание скрипта анкеты для API мессенджер-клиента (сама анкета, написанная на языке PHP)
5. Настройка API платформ для работы с написанным чат-ботом.

Второй этап: Тестирование и внедрение цифровой модели (в течение 3х месяцев)

1. Отладка ошибок в структуре коммуникации бота с пользователями системы
2. Оптимизация интерфейса и дизайна чат-бота
3. Создание ссылок и QR-кодов для доступа к боту.
4. Создание дизайна продукции для размещения в поликлинике (создание макетов и постеров с QR кодами на чат-бот)
5. Внедрение цифрового инструмента в работу врачей поликлиник г. Тюмени (начиная с поликлиники №8)

В перспективе планируется получение ресурсов на внедрение данной информационно — технической системы поддержки врачебных решений в 1с (рабочая информационная система врачей в г. Тюмени).

Глобально, планируется внедрение данной системы в информационные рабочие системы врачей других регионов (так как в ходе, проведенного летнего исследования было определено, что проблема актуальна не только для г. Тюмени, но и других регионов).

В результате проведенной научно-исследовательской работы, в 2 квартале 2023года планируется подать заявку на получение свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ («СППВР Способ диагностики функциональных расстройств органов пищеварения у детей первого года жизни»).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Бельмер С.В., Волынец Г.В., А.В. Горелов, М.М. Гурова, А.А. Звягин, Е.А. Корниенко, В.П. Новикова, Д.В. Печкуров (председатель), В.Ф. Приворотский, А.А. Тяжева (секретарь), Р.А. Файзуллина, А.И. Хавкин, С.И. Эрдес. Функциональные расстройства органов Пищеварения у детей. Рекомендации Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Приняты 22 ноября 2019 г. (Москва). Российские клинические рекомендации, функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Приняты 22 ноября 2019 г. (Москва).
2. Бельмер С.В. и проф. Л.И. Ильенко// Материалы XXVII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» Москва, 17-19 марта 2020 г.
3. Бельмер С.В., А.Н. Акопяк, М.Д. Ардатская и др. // Особенности кишечной моторики и кишечной микрофлоры у детей с синдромом раздраженного кишечника с запором.
4. Бондаренко, В. М. Вопросы детской диетологии. — 2014. — Т. 12. — № 5. — С. 19-27. 2. Патогенетические механизмы и принципы терапии заболеваний, связанных с нарушением взаимосвязей кишечно-мозговой оси / В.М. Бондаренко, Е.В. Рябиченко.
5. Денисов М. Ю. / Восстановительное лечение от младенца до подростка: монография / . -2-е изд., перераб. и доп.
6. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). — 2013.- № 4. — С. 1-15. 3. Денисов, М. Ю. Функциональный запор.
7. Дубровская М. И., Паршина П. В. // Актуальные вопросы развития запоров у детей, подходы к терапии / Новосиб. гос. ун-т.— Новосибирск, 2013.— 129 с.: ил. 4. Дубровская, М. И.
8. Комарова, Е.В. Вопросы современной педиатрии. — 2015. — Т. 14. — № 3. — С. 380-386. 6.
9. Приворотский, В.Ф. Педиатрия. — 2015.- № 94 (6). — С. 134-140. Функциональные запоры в детском возрасте: вопросы и ответы / Приворотский В. Ф., Луппова Н. Е.

СОЗДАНИЕ ПРОТЕЗА УСТНОЙ РЕЧИ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ

Организация: ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»

Проектная команда: Бублей К.В.¹, Яцков И.А.², Халеева В.В.³,
Мухтаров О.Я.⁴, Кононенко В.О.⁵

1. Студент кафедры внутренней медицины №2
2. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины №2
3. Студентка кафедры внутренней медицины №2
4. Студент кафедры внутренней медицины №2
5. Студентка кафедры внутренней медицины №2

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность: Головной мозг был и будет загадкой для многих учёных — нейробиологов, неврологов, психологов, психотерапевтов и т.д. На протяжении всего 21 века были применены различные подходы для изучения мозга человека — это и имплантация внутричерепных электродов, использование микроэлектродной техники для считывания ЭЭГ, реконструкция областей мозга с использованием искусственных нейронных сетей. Ежегодно люди теряют способность говорить из-за травм головного и спинного мозга, вирусных инфекций, нейродегенеративных и психических заболеваний [1]. Из-за это сформировался целый пласт населения, которому необходимо найти решение данной проблемы. Подробное картирование функций головного мозга даст не только возможность создавать протезы потерянной функции, но и даст большой скачок в нейрокибернетике, коннектомике, неврологии и искусственном интеллекте [2]. За последние десятилетия использование искусственных нейронных сетей дало возможность классифицировать, повысить точность декодирования сигналов ЭЭГ и сделать целые библиотеки данных о головном мозге и об его областях, за которыми закреплены искомые функции, что в итоге далеко продвинуло понимание работы мозга [3].

В мире значительного прогресса расшифровке речи из мозга научное сообщество добилось с помощью внутричерепных записей [1, 4] при этом используя новые методы оценивания ЭЭГ (Short-time Fourier transform (STFT) — процедура вычисления STFT заключается в разделении более длинного временного сигнала на более короткие сегменты равной длины, а затем вычислении преобразования Фурье отдельно на каждом более коротком сегменте.) с вычислением спектрограммы (спектрограмма logMel) активности и внедрением этих данных в искусственные нейронные сети, которые с высокой частотой обрабатывают потенциалы ЭЭГ и способны декодировать их в речь [4]. В частности, теперь возможно декодировать фонемы, звуки речи [1, 2, 4], жесты рук [5] и артикуляционные движения [6, 7] от электродов, имплантированных в кору головного мозга или поверх ее поверхности. Например, в исследовании где основная цель состояла создать протез устной речи для парализованных, где был использован метод электрокортикографии [7] декодировали 90 символов в минуту (с точностью 94%, т.е. примерно ≈15-18 слов в минуту) от пациента с травмой спинного мозга, записанной в моторной коре головного мозга в течение 10 часов занятий письмом. Обработка языка с использованием неинвазивных методов (ЭЭГ, фМРТ, МЭГ) представляется более сложной. Поскольку мозг включает в себя широко распреде-

ленную нейронную сеть из различных областей коры, которые участвуют в фонологическом или семантическом анализе, производстве речи и других процессах [8-10]. Тем не менее, проводимые исследования начали выяснять взаимосвязь между мозговой активности с различными аспектами рецептивной или экспрессивной, слуховой или артикуляционной языковой функции [11-15]. Например, было показано, что функциональная магнитно-резонансная томография (ФМРТ) слуховой и других отделов коры головного мозга содержит информацию о различных монофтонгах (т.е. /a/, /i/, /u/), которые слушали испытуемые [13], электроэнцефалография с записью (ЭЭГ) содержит информацию о ритм слогов [15] и некоторая информация об отдельных гласных (т.е. /a/, /u/) [14], а электрокортикография (ECoG) использовалась для декодирования нескольких произносимых слов [16]. Однако конкретные доказательства того, что сигналы мозга могут позволить идентифицировать компоненты слов, в значительной степени оставались недостижимыми. Идентификация нейронных коррелятов речевой функции могла бы позволить определить те области коры головного мозга, которые позволяют различать слова или их компоненты. В то время как предыдущие исследования уже продемонстрировали доказательства нейронной основы дифференциальной обработки гласных и согласных [17-21], эти доказательства были либо косвенными, либо непоследовательными и не определяли анатомическое местоположение диссоциации согласных и гласных.

Будет исследован комплекс потенциалов, которые будут во временной зависимости от стадии исследования и количества электродов над зоной активности. Фиксировать стадию, для ориентировки, мы будем с помощью видеомониторинга ЭЭГ и постановки меток внутри программы снятия граммы. Далее ЭЭГ будет очищаться от артефактов и дополнительных шумов с помощью визуальной оценки, а также метода усреднения потенциалов — мы вычитаем из каждого входного канала его среднее значение за первые 0,5 с) и используем надёжный масштабатор с scikit-learn [23] и MNE-python. Из всех этих данных должна получиться спектрограмма — которая в теории будет более информативна, чем поиск корреляций отдельных потенциалов с устной речью.

Данный систематический обзор работ, которые исследовали формирование устной речи, посвящён созданию прототипа протеза речи, используя ЭЭГ и сопоставление анализируемых потенциалов искомым функциям (высших когнитивных). На сегодняшний день ведётся интенсивные разработки и исследования в этой области, но пока доступных и основанных на ЭЭГ мозговой деятельности протезов устной речи — нет. Здесь мы предлагаем создать архитектурную систему (многослойную искусственную нейронную сеть) обученную с использованием методики deep learning основываясь на данные ЭЭГ полученные от большой когорты людей, для анализа «внутренней» речи, дальнейшего сопоставления и прогнозирования естественной речи, основываясь на созданные базы данных исследований 200 добровольцах, в то время как они слушали естественную речь, воспроизводили и размышляли об услышанном. Мы будем использовать и сравним между собой 2 модели VCI методик — эндогенную и экзогенную. Желательно при возможности по мимо ЭЭГ использовать и МЭГ (магнитная энцефалография). Результатом нашего исследования должна стать нейросеть, способная в >50% случаев предсказывать и распознавать умственную речь. Мой метод будет основан на получении ЭЭГ — 200 здоровых человек, с дальнейшим анализом (анализ нужен для дальнейшего нахождения отличий на ЭЭГ во время эксперимента), созданием спектрограммы активности из этих данных будет получена библиотека данных — этап 1-й. Далее на основе этих данных будет производиться обучение нейронной сети (это будет основой для нейронной сети) — «обучение с учителем» — это необходимо что бы нейронная сеть умела отличать и сравнивать ЭЭГ данные 200 людей. После чего будет проводиться 2-й этап исследования — использование экзогенной и эндогенной методологии проведения

когнитивных тестов — для поиска ЭЭГ потенциалов соответствующих умственной речи, для этого будет применено эндогенное моделирование речи (непосредственно человеком без вмешательства из вне), то есть будет заготовлен текст или буквы, которые человек будет произносить и представлять символ, слово и соответствия методологии исследования. После будет произведён анализ данной ЭЭГ и сравнение с 1-м этапом, с начала человеком, а после нейронной сетью — обученной под данные нужды. Так же будут использоваться новые и готовые библиотеки данных [22], которые располагаются в открытом доступе в интернете. Сам алгоритм базируется на языке python, комплексе библиотек Anaconda, программном обеспечении MNE-python, Pybrain и «Нейрософт», где данные программы будут использованы для анализа ЭЭГ, фильтрации от артефактов, усилении или уменьшении Гц при искомым потенциалах.

Проверять наш подход мы будем, используя записанные словосочетания, предложения, слова и буквы. Испытуемый в начале будет визуализировать и проговаривать про себя слово/букву в этот момент будет происходить ЭЭГ исследование и видеомониторинг. После человеку будет прослушивать записи слов/букв — в этот момент ЭЭГ считывается тоже и далее проговаривать их. Для чего необходимо несколько этапов исследования? Дело в том что ассоциативный ряд, который коррелирует с определенным воспоминанием (в том числе знания и представление языка) закреплены в разных областях коры ГМ — в зависимости от искомой характеристики воспоминания (то есть если это звуковая информация, соответственно эта информация закреплена в области коры головного мозга, которая ответственна за восприятие звуковой информации, к примеру поле по Бродману 22) области, но на клеточном уровне у каждого человека закрепление ассоциации происходит в случайном порядке, то есть формирование ассоциативной цепочки происходит случайными нейронами в пределах одной области — исходя из этого и приведённых выше данных следует, что у каждого человека есть своя особенная нейронная цепочка которая заложена в границах определённого поля коры головного мозга, поэтому есть трудности в анализе и сопоставлении ЭЭГ с внутренней устной речью, помимо стандартного шума работы ЦНС, миограммы, ЭКГ и т.д.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые будет проведено исследование с добавлением искусственной нейронной сети, которая будет обучена анализировать ЭЭГ по заданным искомым характеристикам.

Впервые будет произведено сравнение эндо- и экзометодов когнитивного исследования.

Будет впервые создано программное обеспечение, которое будет способно картировать функции устной речи на головном мозге человека.

Впервые будет создана нейросеть на основе многочасовой обработки активности мозга человека с сохранением мышления в данный момент и создания целых диалогов.

Главная идея проекта: Создание протеза устной речи человека на основе работы ИНС (искусственная нейронная сеть), как дешифратора ЭЭГ активности.

Пути достижения цели проекта:

Для достижения поставленных целей на базе Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» планируется проведение исследования, в которое будет включено 200 здоровых человек (100 мужчин и 100 женщин).

Критерии включения в исследование: Здоровый человек, без неврологических патологий. А именно человек не имеющий таких болезней, как — дегенеративные изменения в головном мозгу (б-нь Альцгеймера, Паркинсона, рассеянный склероз), все виды эпи-

лептической активности (абсанс, височная эпилепсия, диссеминированная эпилептическая активность и т.д.), дисциркуляторные патологии головного мозга. То есть человек, который не обращается за помощью к неврологу, не находился на амбулаторном, стационарном лечении, исключением являются головные боли, кроме острых случаев мигрени.

Критерии исключения: Имеющийся анамнез заболеваний ЦНС, а именно функциональные и органические патологии головного мозга, имеющийся опыт лечения амбулаторно и стационарно в неврологическом и сосудистом центрах, имеющееся терапия при неврологической патологии — противозлептические препараты, антидепрессанты, антиконвульсанты, анксиолитики, успокоительные препараты.

Пациенты будут включаться в исследование после подписания информированного согласия.

Методы исследования: ЭЭГ исследование согласно стандартам Американского Общества Клинической Нейрофизиологии и Ассоциации Специалистов по Клинической Нейрофизиологии России.

Будет создан пул информации об электроактивности головного мозга — библиотека данных, которая будет включать спектрограммы, энцефалограммы, видеорегистрацию исследования. На основе библиотек данных будет выстроена математическая модель для нейросети в конце обучения которой она сможет определять устную речь исходя из данных ЭЭГ.

Сам алгоритм будет базироваться на языке python, комплексе библиотек Anaconda, программном обеспечении MNE-python, Pybrain и «Нейрософт», где данные программы будут использованы для анализа ЭЭГ, фильтрации от артефактов, усилении или уменьшении частоты при искомым потенциалах, а также лицензированное программное обеспечения для обработки статистических данных «Statistica 12» (StatSoft Inc.). Изначально все изучаемые показатели будут проверены на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро–Уилка, за нормальное распределение будут приниматься выборки, в которых критерий составит $p \geq 0,1$, за ненормальное распределение — W-критерия $p < 0,1$. При обработке непараметрических данных для сравнения групп будет использован T-критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимыми будут считаться показатели при $p < 0,05$. При нормальном распределении для обработки непараметрических данных для сравнения групп будет использован парный T-критерий Стьюдента для связанных выборок. Статистически значимыми будут считаться показатели при $p < 0,05$.

ВЫВОДЫ

Данное исследование поможет внести весомый вклад в развитие таких наук как нейрокибернетика, кибернетика, коннектомика, неврология, нейробиология и т.д. Создание протезов устной речи не только поможет повысить социализацию и улучшить качество жизни тем, кто потерял возможность говорить, но и создать в будущем места работы для данной категории лиц и в конце полностью их социализировать для встраивания обратно в общество. А создание целых алгоритмов помогут продвинуть понимание о человеческой личности и приблизить создание искусственного интеллекта максимально адаптированного под деятельность мозга человека.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. J.J. Perry, M. Sharma, M.L.A. Sivilotti, J. Sutherland, A. Worster, M. Émond, G. Stotts, A.Y. Jin, W.J. Oczkowski, D.J. Sahlas, H.E. Murray, A. MacKey, S. Verreault, G.A. Wells,

- I.G. Stiell. «A prospective cohort study of patients with transient ischemic attack to identify high-risk clinical characteristics». *Stroke* 2014; 45:1:92–100
2. Pei X, Barbour DL, Leuthardt EC, Schalk G. Decoding vowels and consonants in spoken and imagined words using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng.* 2011 Aug;8(4):046028. doi: 10.1088/1741-2560/8/4/046028. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21750369; PMCID: PMC3772685
 3. Enhancing the decoding accuracy of EEG signals by the introduction of anchored STFT and adversarial data augmentation method OmairAli1,4,5*, Muhammad Saif ur Rehman3,5, Susanne Dyck1, TobiasGlasmachers2, Ioannis Iossifidis3 & Christian Klaes <https://orcid.org/0000-0003-4767-9631>
 4. Miguel Angrick, Christian Herff, Garrett Johnson, Jerry Shih, Dean Krusienski, and Tanja Schultz. Interpretation of convolutional neural networks for speech spectrogram regression from intracranial recordings. *Neurocomputing*, 342:145–151, 2019
 5. Stavisky SD, Rezaii P, Willett FR, Hochberg LR, Shenoy KV, Henderson JM. Decoding Speech from Intracortical Multielectrode Arrays in Dorsal «Arm/Hand Areas» of Human Motor Cortex. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018 Jul; 2018:93-97. doi: 10.1109/EMBC.2018.8512199. PMID: 30440349.
 6. Gopala K Anumanchipalli, Josh Chartier, and Edward F Chang. Speech synthesis from neural decoding of spoken sentences. *Nature*, 568(7753):493–498, 2019
 7. David A Moses, Sean L Metzger, Jessie R Liu, Gopala K Anumanchipalli, Joseph G Makin, Pengfei F Sun, Josh Chartier, Maximilian E Dougherty, Patricia M Liu, Gary M Abrams, et al. Neuroprosthesis for decoding speech in a paralyzed person with anarthria. *New England Journal of Medicine*, 385(3):217–227, 2021
 8. Price C J 2000 The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging *J. Anat.* 197 (Pt 3) 335–59
 9. Fiez J A and Petersen S E 1998 Neuroimaging studies of word reading *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95 914–21
 10. Hickok G and Poeppel D 2007 The cortical organization of speech processing *Nat. Rev. Neurosci.* 8 393–402
 11. Mitchell T M et al 2008 Predicting human brain activity associated with the meanings of nouns *Science* 320 1191–5
 12. Suppes P and Han B 2000 Brain-wave representation of words by superposition of a few sine waves *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 97 8738–43
 13. Formisano E et al 2008 ‘Who’ is saying «what»? Brain-based decoding of human voice and speech *Science* 322 970–3
 14. DaSalla C S et al 2009 Single-trial classification of vowel speech imagery using common spatial patterns *Neural Netw.* 22 1334–9
 15. Deng S et al 2010 EEG classification of imagined syllable rhythm using Hilbert spectrum methods *J. Neural Eng.* 7 046006
 16. Kellis S et al 2010 Decoding spoken words using local field potentials recorded from the cortical surface *J. Neural Eng.* 7 056007
 17. Carreiras M and Price C J 2008 Brain activation for consonants and vowels *Cereb. Cortex* 18 1727–35
 18. Caramazza A et al 2000 Separable processing of consonants and vowels *Nature* 403 428–30
 19. Ferreres A R et al 2003 Phonological alexia with vowel–consonant dissociation in non-word reading *Brain Lang.* 84 399–413

20. Boatman D, Hall C, Goldstein M H, Lesser R P and Gordon B 1997 Neuroperceptual differences in consonant and vowel discrimination: as revealed by direct cortical electrical interference *Cortex* 33 83–98
21. Sharp D J et al 2005 Lexical retrieval constrained by sound structure: the role of the left inferior frontal gyrus *Brain Lang.* 92 309–19
22. Défossez, Alexandre & Caucheteux, Charlotte & Rapin, Jérémy & Kabeli, Ori & King, Jean-Rémi. (2022). Decoding speech from non-invasive brain recordings.
23. Fabian Pedregosa, Gaël Varoquaux, Alexandre Gramfort, Vincent Michel, Bertrand Thirion, Olivier Grisel, Mathieu Blondel, Peter Prettenhofer, Ron Weiss, Vincent Dubourg, et al. Scikit-learn: Machine learning in python. *the Journal of machine Learning research*, 12:2825–2830, 2011

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ПОСТОЯННОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ДИНАМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СОБСТВЕННОГО ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЬМИ И ПОДРОСТКАМИ

Организация: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Управление
Роспотребнадзора по Свердловской области

Проектная команда: Винокурова Д.А.¹, Попова О.С., Суровцева Д.Э., Исакова А.А.

1. Ординатор 1 года обучения ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение здоровья детского населения стало стратегической целью не только отечественного здравоохранения, но и государственной политики в целом. Это обусловлено прогрессирующим увеличением количества отклонений в состоянии здоровья детей и снижением доли здоровых детей. Во всех возрастно-половых группах увеличился удельный вес детей, страдающих хроническими заболеваниями, вырос уровень заболеваемости в целом и по отдельным классам болезней [1, 2].

Общеизвестно, что физическое развитие детей и подростков является одним из информативных показателей уровней оценки здоровья населения. Методология оценки физического развития находится в непрерывном процессе совершенствования, при этом простота и доступность антропометрических измерений, информативность получаемых данных, придают ему наряду с показателями заболеваемости и медико-демографическими данными значение объективного критерия санитарно-гигиенического благополучия населения.

Под физическим развитием (ФР) понимают динамический процесс изменений морфологических и функциональных признаков организма (изменения размеров тела, его пропорций, телосложения, нарастания мышечной массы, работоспособности), обусловленных наследственными факторами и конкретными условиями внешней среды. В результате этого интенсивность роста детей и подростков может подвергаться существенным изменениям.

Основными закономерностями роста и развития детей и подростков являются:

- неравномерность;
- гетерохронность;
- половой диморфизм;
- биологическая надежность организма;
- обусловленность социальными и биологическими факторами;
- этапность развития.

ФР включает в себя комплекс показателей: соматоскопических (осмотр ребенка), соматометрических (измерение длины тела, массы тела и окружностей) и физиометрических (динамометрия, измерение жизненной емкости легких) [3]. Чем большее количество признаков заложено в оценку физического развития, тем точнее будет сама оценка.

Изучение особенностей роста и развития детей в меняющихся социально-экономических условиях относится к числу ключевых проблем профилактической медицины на современном этапе. Результаты научных исследований последних лет свидетельствуют о сохраняющихся негативных тенденциях в состоянии здоровья школьников: рост числа

функциональных отклонений, высокая распространенность хронических заболеваний, при этом наиболее неблагоприятные изменения регистрируются у подростков [4,5].

За 2002-2019гг. в Свердловской области возросла общая заболеваемость среди детей и подростков вследствие обращаемости по всем классам заболеваний. Особого внимания заслуживает трехкратное увеличение распространенности по классу болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ. Такая ситуация свидетельствует о нарастании «груза» хронической патологии у подростков [6].

Структура общей заболеваемости детей и подростков сформировалась за счет болезней органов дыхания, глаза и придаточного аппарата, органов пищеварения, травм и отравлений, болезней костно-мышечной и эндокринной систем.

Учитывая тот факт, что антропометрические параметры служат не только критериями медицинской нормы, но и предикторами патологии [7,8], своевременная оценка физического развития детей как важного показателя состояния их здоровья необходима для раннего выявления негативного влияния на организм биологических и социальных факторов и является неотъемлемой задачей практического здравоохранения.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Анализ актуальности региональных стандартов оценки физического развития детей и подростков Свердловской области и повышение информированности детей и подростков об уровне собственного физического развития.

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

- проведение скринингового обследования детей и подростков и оценка их физического развития в различных городах Свердловской области;
- анализ актуальности региональных стандартов оценки физического развития детей и подростков Свердловской области;
- внесение предложений по актуализации региональных стандартов в соответствующие ведомства;
- разработка и внедрение мобильного приложения для постоянного наблюдения и динамической оценки собственного физического развития детьми и подростками с профилактическими рекомендациями.

В последние годы в ряде отечественных и зарубежных публикаций по-разному трактуется и проводится анализ параметров ФР. Это связано с внедрением в практику здравоохранения различных критериев ФР, в том числе из иностранных источников. К методам оценки физического развития детей и подростков относятся: метод сигмальных отклонений, оценка по шкале Z-score, метод оценки по региональным модифицированным шкалам регрессии массы тела по длине тела, центильный метод, а также комплексная методика.

В настоящее время в отечественном здравоохранении наиболее оптимальным способом оценки физического развития считается оценка с помощью центильных таблиц. Метод прост в работе, так как исключены расчеты. Центильные шкалы представляют собой описание частотных долей распределения диапазона варьирования признаков, абсолютно независимое от математического распределения. Соответственно эти шкалы более универсальны. Они удобны при массовых профилактических обследованиях детей, для выделения групп с «пограничными» значениями и возможными патологическими отклонениями признаков.

Чаще используют шкалу Стюарт, в которой предусмотрено выделение границ 3, 10, 25, 50, 75, 90 центилей распределения. При этом за норму принимают значения, свойствен-

ные половине здоровых детей данного пола и возраста — в интервалах 25-50-75 центиля. Для более простых, скринирующих обследований предложено относить к вариантам нормы характеристики, свойственные 80% популяции и лежащие в интервале от 10-го до 90-го центиля. К группам внимания, то есть с пограничными состояниями, можно отнести детей укладывающихся в диапазон 3–10-й центилей и 90–97-й центилей, а в группу, требующую дополнительного обследования, — детей с признаками, выходящими за пределы 3-го и 97-го центилей. Для более полной характеристики оценки физического развития используют его интегральную оценку — гармоничность.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует единые международные эталонные кривые роста детей. Единые критерии, по мнению ВОЗ, должны способствовать стандартизации методологии антропометрии и оценке ее результатов в различных странах и регионах мира. Оценка физического развития по шкале Z-score заключается в расчете числа стандартных отклонений, или сигм, на которое исследуемый показатель массы или длины тела отличается от медианы стандартной популяции. Эту величину и принято называть Z-скором. Величиной Z-score характеризуют: массу тела для возраста, длину тела для возраста, массу для длины тела.

При разработке нормативов и оценке физического развития детей и подростков необходимо учитывать территорию проживания ребенка. Наиболее объективным следует считать использование региональных норм физического развития. При этом важно оценивать не только региональность проживания, но и вид населенного пункта (город, село) и этническую принадлежность.

Последний пересмотр региональных стандартов физического развития детей и подростков в Свердловской области был проведен в 2008 и 2010 гг. [9,10]. Учитывая давность пересмотра, а также процессы акселерации и децелерации детей и подростков, необходимой задачей является актуализация данных стандартов.

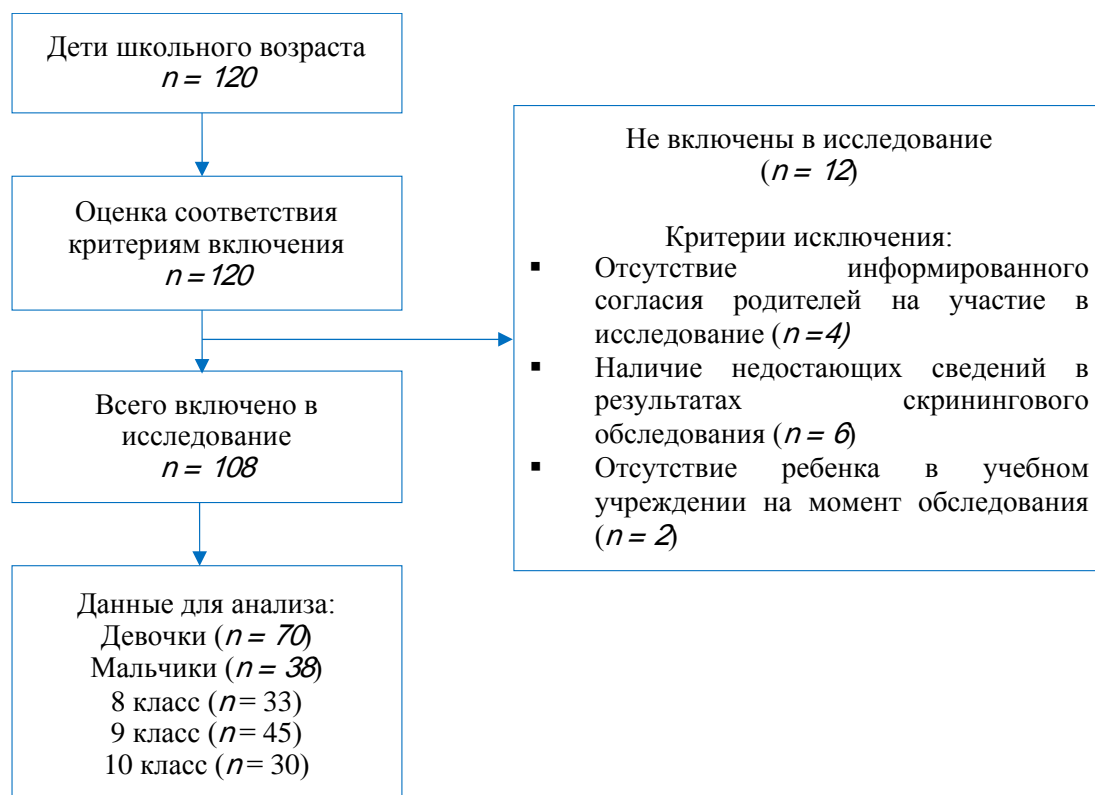


Рисунок 1 — Дизайн исследования

В настоящее время реализуются 1 и 2 задачи проекта — сбор материала и анализ актуальности региональных стандартов физического развития детей и подростков. Для этого ведется ряд исследований по оценке физического развития в г. Екатеринбург, г. Ревда, г. Первоуральск, г. Балтым. Одним из таких исследований явилось одномоментное кросс-секционное исследование «Оценка физического развития детей подросткового возраста Гимназии N города Екатеринбург», в котором сравнивались две наиболее часто используемые методики оценки физического развития: по региональным центильным таблицам (используется в России) и по шкале Z-score (используется в мире).

Скрининговые обследования детей проводились в Гимназии N г. Екатеринбург с 15 ноября по 10 декабря 2021г. В исследование было включено 120 школьников (Рисунок 1). Данные 12 школьников не были учтены в настоящем исследовании по причине отказа родителей от участия их ребенка в исследовании, наличия недостающих сведений в результатах скринингового обследования ребенка, отсутствия ребенка в учебном учреждении на момент обследования.

Таким образом, оценка физического развития была проведена у 108 школьников в возрасте 14–17 лет (64,8% — девочки, 35,2% — мальчики). Из них, обучающихся в 8 классе — 30,6%, в 9 классе — 41,7%, в 10 классе — 27,8%. Средний возраст 15,7 лет.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У включенных в исследование подростков оценка физического развития включала определение биологического развития и морфофункционального статуса центильным методом.

При оценке уровня биологического развития получены следующие результаты. У 48% мальчиков и 50% девочек определен уровень биологического развития, соответствующий календарному возрасту. В одинаковых долях, а именно по 3% в каждой группе, определен уровень биологического развития, отстающий от календарного возраста. Стоит отметить, что практически у половины мальчиков (47%) определен уровень биологической зрелости, опережающий календарный возраст. У девочек данный показатель отмечается у 28%.

При оценке морфофункционального статуса получены следующие результаты. Из 38 обследованных мальчиков гармоничный МФС определен лишь у 13%. У 37% и 50% определен дисгармоничный и резко дисгармоничный МФС соответственно (Приложение, Рисунок 2). Из 70 обследованных девочек гармоничный МФС определен у 6%. В одинаковых долях, а именно по 47% определены дисгармоничный и резко дисгармоничный МФС (Приложение, Рисунок 3).

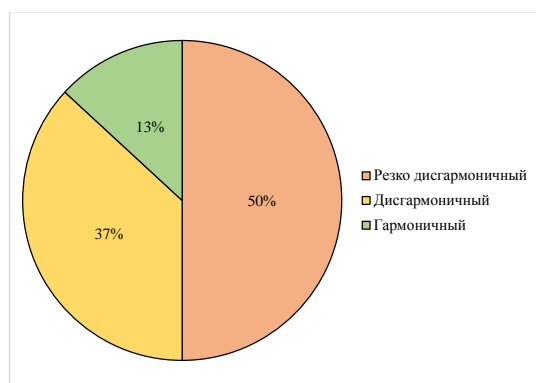


Рисунок 2 — Распределение мальчиков 14–17 лет, обучающихся в Гимназии N г.Екатеринбург, по морфофункциональный статусу в сравнении с региональными стандартами [6,7].

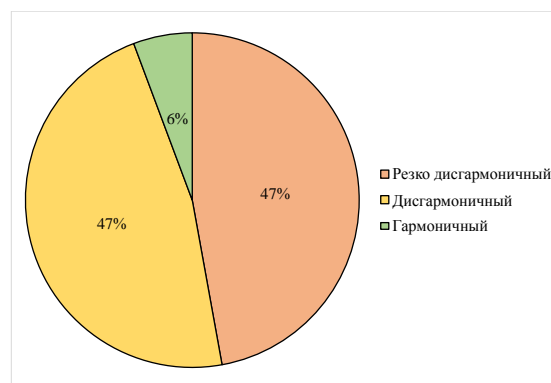


Рисунок 3 — Распределение девочек 14–17 лет, обучающихся в Гимназии N г.Екатеринбург, по морфофункциональный статусу в сравнении с региональными стандартами [6,7].

Наиболее часто дисгармоничность МФС определялась низкими значениями следующих физиометрических и соматометрических показателей: окружность грудной клетки, сила мышц правой и левой кистей, ЖЕЛ. А также высокими показателями массы тела.

Достоверные гендерные различия средней длины и массы тела установлены в возрастных группах 15–16 лет, окружности грудной клетки — 15–17 лет, силы правой кисти — 14–16 лет, силы левой кисти — во всех возрастных группах, жизненной емкости легких в возрасте 16 лет (табл.1). По всем физиометрическим и соматометрическим данным, где выявлена статистически значимая гендерная разница, показатели среди мальчиков достоверно выше, чем среди девочек ($p < 0,05$).

Таблица 1 — Средние значения физиометрических и соматометрических показателей среди мальчиков и девочек Гимназии N г. Екатеринбург (M±m)

Возраст	Мальчики	Девочки
<i>Длина тела, см</i>		
14 лет	170,5±3,6	163,5±1,1
15 лет	177,3±1,7	165,0±0,9
16 лет	180,7±1,4	166,4±1,4
17 лет	173,3±4,2	165,5±0,8
<i>Масса тела, кг</i>		
14 лет	54,5±5,3	52,9±1,2
15 лет	63,5±2,2	54,9±0,9
16 лет	63,8±1,9	55,6±0,9
17 лет	55,7±3,4	55,8±1,1
<i>Окружность грудной клетки, см</i>		
14 лет	78,3±3,6	70,8±0,8
15 лет	85,9±1,2	71,6±0,7
16 лет	86,1±1,1	71,9±0,6
17 лет	81,9±2,4	72,1±0,7
<i>Сила правой кисти, кг</i>		
14 лет	28,0±2,6	19,7±0,9
15 лет	33,5±1,5	19,9±0,7
16 лет	33,1±1,4	20,3±0,6
17 лет	25,0±2,3	20,1±0,8
<i>Сила левой кисти, кг</i>		
14 лет	28,6±3,9	17,8±0,9
15 лет	31,3±1,3	18,7±0,7
16 лет	30,5±1,2	19,2±0,6
17 лет	24,5±1,3	19,4±0,8
<i>Жизненная ёмкость легких, мл</i>		
14 лет	2867,1±593,7	2473,3±86,9
15 лет	2082,1±313,4	2450,0±71,9
16 лет	3357,3±181,3	2521,4±63,4
17 лет	3500,0±427,2	2502,2±83,6

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели физического развития детей, имеющие статистически значимые гендерные различия ($p < 0,05$).

Для антропометрических показателей (рост, ИМТ) определяли Z-score — число стандартных отклонений (SDS). Полученное распределение Z-score всех исследуемых показателей сопоставляли со стандартным нормальным распределением, имеющим нулевое среднее значение и среднее квадратичное отклонение, равное 1. Полученные данные, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, оценивали следующим образом.

При оценке Z-score роста к возрасту (Height-for-Age Z-score — HAZ) к норме (среднему росту) относили значения в диапазоне от -1 до 1 SDS; при значениях от -2 до -1 диагностировали рост ниже среднего; при значениях от 1 до 2 — выше среднего; при значениях <-2 диагностировали низкорослость; при значениях >2 — высокорослость.

К нормальным (средним) значениям Z-score ИМТ для возраста (BMI-for-Age Z-score — BAZ) также относили показатели в диапазоне от -1 до 1; при значениях от -2 до -1 диагностировали массу ниже среднего; при значениях от 1 до 2 — выше среднего; дефицит массы — при значениях <-2; избыточную массу тела — при значениях >2.

Распределение значений HAZ и BAZ у исследуемых подростков по сравнению со стандартами ВОЗ представлено на Рисунках 4–5. Анализ антропометрических показателей показал, что рост, соответствующий возрасту, выявлен у большинства обследованных детей (критерий HAZ), а именно у 52 (74%) из 70 девочек и у 23 (61%) из 38 мальчиков. Рост выше среднего и высокий имели 25% девочек и 35% мальчиков, рост ниже среднего отмечен только у 5% мальчиков.

При оценке значений Z-score ИМТ для возраста (критерий BAZ) было установлено: гармоничное физическое развитие имели 52 (74%) девочки и 19 (50%) мальчиков. Избыточная масса тела и масса выше среднего отмечалась у 10% девочек и 8% мальчиков, а дефицит массы тела и масса ниже среднего выявлены у 15% девочек и 42% мальчиков. Об этом свидетельствует распределение значений Z-score по показателю BAZ, смещенное влево в сравнении со стандартной популяцией ВОЗ. Следовательно, мальчики, обучающиеся в Гимназии N г.Екатеринбург в возрасте 14–17 лет имели более низкие значения антропометрических показателей по сравнению со стандартными значениями ВОЗ.

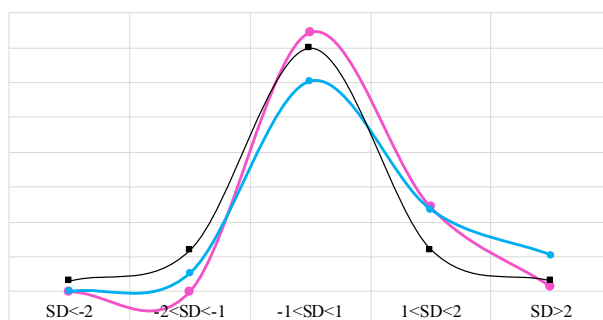


Рисунок 4 — Распределение значения Z-score роста (HAZ) подростков 14–17 лет, обучающихся в Гимназии N г. Екатеринбург в сравнении со стандартами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

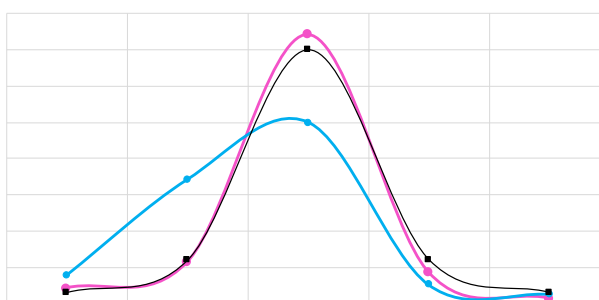


Рисунок 5 — Распределение значения Z-score ИМТ (BAZ) подростков 14–17 лет, обучающихся в Гимназии N г. Екатеринбург в сравнении со стандартами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Стоит отметить, что распределение исследуемых по массе тела диаметрально противоположно при различных методиках оценки. Так, при оценке массы тела по региональным центильным таблицам у большинства подростков отмечается избыточная масса тела или масса выше среднего (48% девочек и 32% мальчиков). Тогда как при оценке показателя BAZ

в соответствии со стандартами ВОЗ у девочек отмечается средняя масса тела, а у 42% мальчиков дефицит массы тела и масса ниже среднего.

При сравнении результатов распределения подростков по росту при различных методиках оценки выявлено, что значения показателей у девочек практически тождественны (Рисунок 6). Тогда как у мальчиков заметна следующая разница: при оценке роста по региональным центильным таблицам в большей степени определялся рост выше среднего и высокий, чем при оценке в соответствии со стандартами ВОЗ (Рисунок 7).

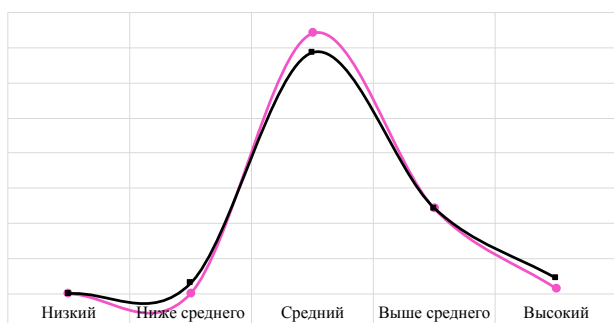


Рисунок 6 — Распределение показателей роста при различных методиках оценки среди девочек 14–17 лет, обучающихся в Гимназии N г. Екатеринбург.

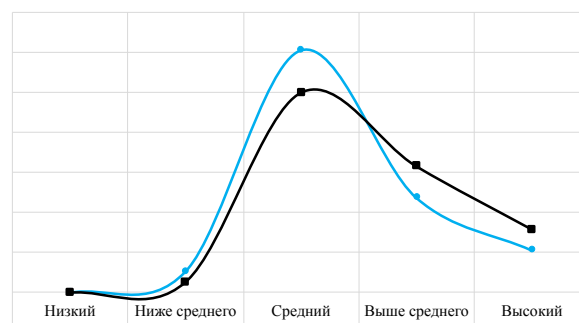


Рисунок 7 — Распределение показателей роста по различным методикам оценки среди мальчиков 14–17 лет, обучающихся в Гимназии N г. Екатеринбург.

Важно учитывать происходящие от десятилетия к десятилетию процессы акселерации и децелерации и своевременно пересматривать стандарты физического развития в каждом регионе. В последнее время и отечественные, и зарубежные специалисты сходятся во мнении, что темп акселерации повсеместно замедляется. Наивысший пик акселерации в РФ отмечался в середине 70-х гг. прошлого столетия, затем (в 80-е гг.) наметилась отчетливая тенденция к стабилизации процесса ускорения роста и развития (стагнация) и постепенная смена его в отдельных регионах и крупных промышленных городах децелерацией [11].

Изученная литература подтверждает необходимость разработки и регулярного пересмотра региональных нормативов физического развития детей в различные периоды жизни [12]. Мониторинг региональных нормативов физического развития детей в критические периоды их развития следует учитывать врачам-педиатрам и специалистам в области физической культуры и спорта для планирования занятий с детьми и дозирования физических нагрузок, а также в спортивном отборе и ориентации.

ФОРМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

После завершения анализа актуальности стандартов оценки физического развития детей и подростков в Свердловской области и внесения соответствующих предложений в Министерство здравоохранения Свердловской области, дальнейшей задачей проекта является разработка и внедрение мобильного приложения для постоянного наблюдения и динамической оценки собственного физического развития детьми и подростками с профилактическими рекомендациями.

Основной идеей данного приложения является оформление персональной карточки ребенка после ввода данных его физического развития, которые он может измерить самосто-

ательно: рост, масса тела, окружность грудной клетки. По результатам ввода данных будут отражаться его морфофункциональный статус и уровень биологического развития. В случае отклонения от возрастной нормы, ребенок будет получать рекомендации по оптимизации факторов образа жизни для изменения параметров физического развития. При вводе новых, измененных показателей у ребенка будет возможность динамического наблюдения измененных параметров собственного физического развития.

Общеизвестно, что основными факторами образа жизни, влияющими на физическое развитие, являются: двигательная активность, питание, режим дня. Согласно глобальным рекомендациям ВОЗ, продолжительность физической активности от умеренной до высокой интенсивности (MVPA) должна составлять 60 или более минут в день. С 2014 г. ее уровни снизились примерно в трети стран/регионов, главным образом среди мальчиков, а показатели участия в соответствующей деятельности оставались особенно низкими среди девочек и подростков старшего возраста. Недостаточный уровень физической нагрузки влияет на состояние опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, а также дыхательной, эндокринной и кроветворной систем [13,14].

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных регионах России, свидетельствуют о значительных нарушениях питания и здоровья школьников. К этим нарушениям относятся нерациональное соотношение основных пищевых веществ, недостаточное содержание полиненасыщенных жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов (кальция, железа, йода и др.), пищевых волокон. Повсеместно отмечается избыточное потребление хлебобулочных и кондитерских изделий, соли и добавленного сахара. Вследствие нарушений принципов рационального питания ухудшаются показатели здоровья и антропометрические характеристики детей и подростков.

Показатели состояния здоровья детей и подростков ухудшаются в процессе воспитания и обучения, особенно в школе, от младших классов к старшим. По сведениям НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, в настоящее время менее 5% учащихся младших классов школы могут считаться абсолютно здоровыми, к старшим классам их численность уменьшается до 3% [15].

Актуальной проблемой является несоблюдение режима сна при увеличенной нагрузке в школе. Согласно требованиям, СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» [16], продолжительность ночного сна для подростков 15 лет и старше должна составлять 8,5 часов. Многие школьники из-за чрезмерной учебной нагрузки, а также из-за посещения спортивных секций и творческих кружков не соблюдают такой режим.

Высокие учебные и физические нагрузки, отсутствие режима дня и недостаток сна оказывают негативное влияние на нервную систему детей, так как провоцирует постоянный стресс, повышая уровень кортизола и адреналина и приводят к еще большей лабильности психики. Негативному влиянию стресса подвержена и иммунная система, ее защитная функция постепенно снижается, что приводит к снижению иммунитета, и соответственно росту детской заболеваемости. Также при суммарном влиянии вышеперечисленных факторов повышается риск дебюта, обострения или хронизации уже имеющихся заболеваний.

Учитывая факторы риска, с которыми сталкиваются подростки, необходимо принятие соответствующих управленческих решений путем внедрения индивидуальных рекомендаций в проектируемое нами приложение. Так, для слежения за двигательной активностью и дальнейшей ее корректировки планируется внедрение в приложение шагомера и счетчика калорий; для корректировки питания — анализ меню и дальнейшие рекомендации по повышению ценности питания и повышению/снижению калорийности; для режима дня — ана-

лиз распорядка дня в соответствии с санитарными нормами и правилами и рекомендации по его оптимизации.

Таким образом, данный программный продукт позволит не только привлечь внимание детей и подростков к собственному физическому развитию, но и будет пропагандировать компоненты здорового образа жизни, а также формировать индивидуальные рекомендации.

Резюмируя все вышесказанное, очень важно продолжать изучение физического развития и образа жизни детей и подростков с целью оптимизации управления факторами риска. Данный проект является базой для формирования управленческих решений проблем, с которыми подростки сталкиваются сегодня, а молодежь столкнется в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Имеются различия результатов антропометрических данных при различных методиках оценки (региональные центильные таблицы и стандарты ВОЗ). Следовательно, для более точной оценки ФР детей и подростков возрастно-половые нормативы должны быть региональными.
2. Необходим постоянный мониторинг за физическим развитием детей и подростков с актуализацией региональных стандартов с учетом протекающих процессов акселерации и децелерации.
3. При разработке нормативов и оценке физического развития детей и подростков необходимо учитывать территорию проживания ребенка. При этом важно оценивать не только региональность проживания, но и вид населенного пункта (город, село) и этническую принадлежность.
4. Необходима разработка современных инструментов (мобильное приложение) привлечения внимания подростков к собственному физическому развитию и пропаганда поддержания факторов образа жизни на него влияющих.

РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСА ЭКЗОСКЕЛЕТА КИСТИ С ВНЕШНИМ ПРОГРАММНЫМ УПРАВЛЕНИЕМ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ ДЛЯ ПРОЦЕДУРЫ САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЦП

**Организация: Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
ФГАОУ ВО «КФУ ИМ. В. И. ВЕРНАДСКОГО», ГБУЗРК «НИИ ДКФ и МР»**

**Проектная команда: Власенко С.В.¹, Орехова Л.С.², Османов Э.А.³,
Отинов М.Д.⁴, Власенко Ф.С.⁵**

- 1. Профессор кафедры Медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры доктор медицинских наук*
- 2. Ассистент кафедры безопасности жизнедеятельности КФУ имени В.И. Вернадского*
- 3. Ассистент кафедры Медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры, кандидат медицинских наук*
- 4. ГБУЗ РК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», Евпатория*
- 5. Студент Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»*

ВВЕДЕНИЕ

В структуре детской инвалидности уже более 10 лет болезни психической сферы и нервной системы занимают и лидируют по частоте три класса болезней, которые в совокупности составляют до 62% случаев:

- психические расстройства и расстройства поведения (наиболее часто — умственная отсталость) (по данным на 01.01.2019- 24,3%);
- болезни нервной системы (наиболее часто — детский церебральный паралич (от 30% до 70%)) (по данным на 01.01.2019- 23,2%);
- врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (по данным на 01.01.2019- 17,7%).

Несмотря на то, что болезни нервной системы находятся по частоте на 2 месте в общей группе первичной детской инвалидности, самую тяжелую 3 степень ограничений жизнедеятельности наиболее часто вызывают именно болезни нервной системы (47,5%); на втором месте психические расстройства (28,7%); на третьем месте — врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (12,2%)[2,3,11]

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) количество рожденных детей с диагнозом ДЦП составляет 3-4 случая на 1 тыс. Статистика ДЦП отмечает, что мальчиков с таким диагнозом на 30% больше, чем девочек. У новорожденных мальчиков голова больше по размерам, поэтому риск получить родовую травму значительно выше. В структуре хронических болезней детского возраста ДЦП, занимает одно из ведущих мест. Сам по себе ДЦП не является каким-то обособленным заболеванием, это целая группа заболеваний, возникающие на стадии вынашивания ребенка, родов или в послеродовой период. Главная причина церебрального паралича — омертвление части головного мозга вследствие нехватки кислорода. И как бы не была развита медицина, случаи данного диагноза не редки [2,3,6,7,11].

Таким образом, проблема медицинской реабилитации, социальной реинтеграции и профессиональной адаптации является одной из самых актуальной.

На сегодняшний день детский церебральный паралич (ДЦП) относится к incurable болезням, поскольку методы терапии, позволяющие полностью восстановить структуру и функции поврежденных участков мозга, пока еще отсутствуют. Однако учитывая потенциально высокую способность коры головного мозга ребенка к спонтанной или индуцированной реорганизации нейрональных сетей, частичное восстановление нарушенных функций при ДЦП является хотя и весьма сложной, но выполнимой задачей. В последнее время для реабилитации детей с ДЦП применяется терапия на базе различных видов роботизированной техники и интерфейса «мозг-компьютер» для формирования внешней цепи биологической обратной связи (БОС). В основе такого инновационного подхода к восстановительному лечению лежит идея создания устойчивых связей между неповрежденными участками мозга и вспомогательными роботизированными устройствами, компенсирующими нарушенные моторные и сенсорные функции организма ребенка [7].

Проведенный анализ данных литературы показал, что экспериментальные работы по использованию экзоскелетов, управляемых сигналом ЭЭГ, в реабилитации детей с синдромом ДЦП в настоящее время отсутствуют [1,5,9,10]. В связи с этим ранее нами была разработана методика одновременной регистрации активности мышц (электромиограммы — ЭМГ) и электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у детей. Была также начата апробация применения комплекса «НИМК — экзокисть-2» производства консорциума в составе: НПО «Андроидная техника», Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова и Института ВНД и Нейрофизиологии РАН в процессе лечения пациентов школьного возраста с ДЦП. Предварительные результаты исследования показали, что данная технология повышает эффективность реабилитационных мероприятий на санаторно-курортном этапе.

В результате проведенного исследования проведен анализ эффективности комплекса НИМК — экзоскелет кисти в реабилитационных мероприятиях при ДЦП с нарушенной функцией верхней конечности, который основан на результатах комплексного нейрофизиологического и нейропсихологического исследования. Такое исследование включало оценку объема движений верхних конечностей и особенностей бытовых навыков детей, изучение биоэлектрической активности головного мозга методом электроэнцефалографии при функциональных пробах, оценку когнитивного развития детей до и после курса восстановительного лечения.

Эффекты реабилитации обусловлены одним из следующих механизмов: 1) в результате восстановления утраченных в результате поражений нейронных связей головного мозга в интранатальном или раннем постнатальном периоде; 2) вследствие создания новых связей со смежными по функциям структурами головного мозга, берущими на себя функции пораженных; 3) за счет осуществления совокупности приведенных выше процессов.

Анализ динамики ЭЭГ в процессе курса нейрореабилитации позволил установить нейронные механизмы, лежащие в основе улучшения моторных и когнитивных функций у пациентов, проходящих тренинги с применением комплекса НИМК — экзоскелет кисти.

Полученные в результате исследования данные позволили приблизиться к пониманию процессов, лежащих в основе нарушений психомоторного развития у детей со спастическими формами ДЦП, а также позволили разработать индивидуальные реабилитационные маршрутные линии проведения диагностических и коррекционных мероприятий.

На основе комплексного анализа нейрофизиологических механизмов восстановления двигательных, когнитивных, эмоциональных нарушений определены основные звенья реабилитации с применением комплекса НИМК — экзоскелет кисти у пациентов детского

возраста, страдающих ДЦП. Выявленные в процессе исследования клинические и нейрофизиологические особенности развития спастических форм ДЦП могут способствовать повышению эффективности патогенетически обоснованных лечебно-реабилитационных мероприятий, разработке подходов к прогнозированию различных клинических проявлений заболевания на разных этапах онтогенеза.

В процессе исследования выделены факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза социального и двигательного развития, которые позволят планировать программу реабилитации, комплекс долговременных психолого-педагогических мероприятий, определять реабилитационный потенциал ребенка.

Основная часть. Занятия на роботизированном комплексе проводятся по следующей схеме: пациентам в возрасте 12-16 лет проводят ежедневно 10 тренировок, каждая из которых состоит из 3 сессий продолжительностью 5 минут с перерывами на отдых 10 минут, а пациентам в возрасте 17-18 лет проводят ежедневно 14 тренировок, каждая из которых состоит из 5 сессий продолжительностью 10 минут с перерывами на отдых 5 минут.

Причинно-следственная связь между совокупностью существенных признаков и обеспечиваемым изобретением техническим результатом состоит в следующем: дополнительное проведение тренировок паретичной верхней конечности у больных ДЦП при помощи комплекса Экзокисть-2 по индивидуально выбранному режиму с учетом возраста пациента, данных клинического обследования, неврологического статуса и показателей ЭЭГ в комбинации с комплексным санаторно-курортным лечением, оказывающего влияние на восстановление центрального двигательного пути головного мозга, на фоне стандартного санаторно-курортного лечения позволяет более эффективно восстановить нарушенную функцию рук, что клинически выражается в улучшении двигательной активности больного, быстрой редукции патологических тонических рефлексов, выработке установочных рефлексов, обучению самостоятельно выполнять простейшие бытовые навыки, усилить активность ослабленных мышц рук, а по данным ЭЭГ — нормализовать координационные взаимоотношения в полушариях мозга, что позволяет достигнуть ожидаемого технического результата.

Включение роботизированного комплекса в заявляемом режиме в курс реабилитации на фоне стандартного санаторно-курортного лечения является обоснованным, так как позволяет осуществлять формирование полноценной нейрорефлекторной взаимосвязи центрального и периферического анализаторов, что в комбинации с тренировками паретичной конечности при помощи комплекса Экзокисть-2, способствующими стимулированию механизмов нейропластичности мозга, активируемых при воображении движений, и позволяющими сохранной части мозга взять функцию управления пораженной конечностью на себя, приводит к устойчивому формированию новых стереотипов движения, коммуникативных и поведенческих реакций у больных ДЦП.

Выбор заявляемых режимов тренировок с применением комплекса Экзокисть-2 у больных ДЦП в зависимости от возрастных особенностей, неврологического статуса, способности удерживать внимание, утомляемости, позволяет эффективно развивать манипулятивные навыки верхних конечностей и способствует их закреплению в виде функциональных связей в структурах головного мозга, формирование которых происходит в условиях структурного дефекта, уменьшает моторный дефицит и снижает ограничения в освоении бытовых навыков.

Предлагаемые режимы способа и их последовательность позволяют повысить эффективность реабилитации двигательной функции верхней конечности у больных ДЦП, при этом вырабатываются наиболее приемлемые условия для нейропластических изменений в моторной коре и закрепления двигательного стереотипа.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Новые методы реабилитации детей с синдромом ДЦП на основе комбинированного санаторно-курортного лечения с применением интерфейса мозг-компьютер.

ПРЕДМЕТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая апробация комплекса экзоскелета кисти с внешним программным управлением и биологической обратной связью для процедуры комплексной санаторно-курортной реабилитации детей с синдромом ДЦП.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание инновационной реабилитационной методики нейрореабилитации детей с различными формами ДЦП с целью коррекции моторных и когнитивных функций с использованием принципа биологической обратной связи (БОС) при помощи комплекса экзоскелета на санаторно-курортном этапе реабилитации.

Методы и методология выполнения НИР — технология «неинвазивный интерфейс мозг-компьютер — экзоскелет кисти» в санаторно-курортной реабилитации пациентов; нейропсихологические методики, регистрация ЭЭГ, в том числе, с одновременной регистрацией активности мышц.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинико-лабораторное исследование проведено на базе Евпаторийского детского клинического санатория МО РФ им. Е.П.Глинка в соответствии с протоколом, рассмотренным и одобренным комитетом по биоэтике. Обследовано 91 детей мужского и женского пола в возрасте от 12 до 18 лет (средний возраст $14,5 \pm 1,4$ лет) с диагнозом ДЦП, который был установлен в соответствии с критериями МКБ-10. От родителей или законных представителей всех детей получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

ДИАГНОЗ И ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ:

1. Пациенты мужского пола в возрасте от 12 лет интеллектуально сохранные или страдающие легкой степенью умственной отсталости (по МКБ-10 F-70), двигательными нарушениями вследствие заболевания нервной системы (по МКБ-10 G-70), которые получали курс комплексной реабилитации по основному заболеванию.
2. Пациенты женского пола в возрасте от 12 лет интеллектуально сохранные или страдающие легкой степенью умственной отсталости (по МКБ-10 F-70), двигательными нарушениями вследствие заболевания нервной системы (по МКБ-10 G-70), которые получали курс комплексной реабилитации по основному заболеванию.
3. Пациенты с установленным диагнозом в соответствии с критериями МКБ 10, данными нейровизуализации, имеющие в структуре неврологических нарушений гемипарез/монопарез с уровнем двигательной активности по критериям классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy (GMFCS)) не более III или дизартрические нарушения, а также их сочетание.

4. Пациенты, интеллектуально сохранные или страдающие легкой степенью умственной отсталости (по МКБ-10 F-70).
5. Пациенты, проходящие курс санаторно-курортной реабилитации в условиях специализированных центров.

КРИТЕРИИ НЕВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

1. Отсутствие гемипареза/монопареза или дизартрических нарушений, а также их сочетания.
 2. Тяжелая степень умственной отсталости.
 3. Уровень двигательной активности по критериям классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy (GMFCS)) более III
- Открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах.

1. Основная группа — 40 пациентов на фоне стандартизированной базисного санаторно-курортного лечения в сочетании с применением робототехники: комплекс экзоскелета кисти с внешним программным управлением и биологической обратной связью, специально предназначенный для процедуры реабилитации детей с синдромом ДЦП (комплекс «ЮНИОР»).
2. Группа сравнения — 51 ребенок, больные ДЦП, прошедшие стандартный курс санаторно-курортной реабилитации

Для заявленной цели исследования подобный дизайн позволяет оценить показатели эффективности и безопасности исследуемой терапии по целевому показанию.

Перед началом исследования все пациенты прошли неврологический осмотр. В структуре неврологических нарушений пациенты имели гемипарез или тетрапарез в сочетании с гиперкинетическим или атактическим синдромами, с уровнем двигательной активности по критериям классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy, GMFCS) не более III.

Для оценки изменения объема движений верхних конечностей до и после курса санаторно-курортного лечения были использованы следующие шкалы:

Модифицированная шкала Frenchay (Modified Franchay Scale, MFS) представляет собой оценку двигательной функции в виде возможности выполнения ежедневных обиходных действий, состоящую из 10 заданий, (баллы).

Шкала ABILHAND-Kids представляет собой тест оценки родителями двигательной функции верхней конечности ребенка в быту, (состоит из 3-х граф по степени возможности выполнения навыка: «невозможно», «трудно», «легко»). Для шкалы ABILHAND-Kids, кроме стандартных показателей выполнения действий (невозможно — X0, трудно — X1 и легко — X2 выполнить) использовался суммарный показатель X, рассчитываемый по формуле $X = X1 + 2X2$, диапазон которого составляет от 0 до 42. Введение суммарного показателя позволяет использовать статистические критерии для сравнения возможностей выполнения повседневных действий до и после реабилитационных мероприятий по шкале ABILHAND-Kids.

Для определения возможностей выполнения навыков самообслуживания применялась Шкала функционирования верхних конечностей The Manual Ability Classification System (MACS), позволяющая классифицировать манипуляторную деятельность рук детей с ДЦП от 4 до 18 лет в соответствии с возрастными особенностями.

Уровень спастичности оценивался с помощью Модифицированной шкалы Тардьё (Modified Tardieu Scale), основанная на тестировании мышечного сопротивления при быстром и медленном пассивном движении (5 уровней).

Оценка силы мышц сгибателей и разгибателей кисти осуществлялась с помощью шкалы оценки силы мышц Британского совета медицинских исследований (Medical Research Council Weakness Scale sums core, MRC-SS).

Расчета Индекса Бартеля (Mahoni; Barthel, 1965) для оценки уровня повседневной жизненной активности.

С помощью Таблиц Шульте оценивали показатели работоспособности и психической устойчивости. Методика «Расстановка чисел» позволяла оценить уровень произвольного внимания ребенка.

ЭЭГ регистрировалась монополярно с помощью электроэнцефалографа «Нейровизор БММ» (ООО «Медицинские Компьютерные Системы», Россия) в лобных (Fpz, Fp1, Fp2, Fz, F1, F2, F3, F4), центральных (Cz, C1, C2, C3, C4), теменных (Pz, P1, P2, P3, P4) и затылочных (Oz, O1, O2) отведениях, расположенных по неполной международной схеме 10–10. В качестве референтного использовался объединенный ушной электрод. В процессе записи частоты среза фильтров высоких и низких частот составляли 5 и 30 Гц, соответственно, частота оцифровки ЭЭГ-сигналов — 500 Гц.

При обработке ЭЭГ исключались из анализа участки записей с амплитудой более 250 мкВ, а также отрезки, содержащие большое количество артефактов, связанных с активацией ЭМГ мышц лба. Для анализа отбирались безартефактные 10-секундные фрагменты ЭЭГ во время воображения движений правой и левой руками и во время спокойного бодрствования с открытыми глазами («фон»), предшествующего представлению движений. Для одного сеанса количество таких фрагментов составляло 8-10 для каждой ситуации. Указанные фрагменты ЭЭГ подвергались быстрому преобразованию Фурье с эпохой анализа 2.5 с и взаимным перекрытием эпох 50%. Применялось сглаживание окном Блэкмана. Для каждого 10-секундного отрезка записи рассчитывали среднюю амплитуду альфа-ритма в полосе частот от 8 до 13 Гц и индексы реактивности (ИР) в соответствии с формулой $ИР = 100\% \times [(B - A) / A]$, где В — средняя амплитуда альфа-ритма во время представления движений в течении 10 секунд, А — средняя амплитуда альфа-ритма в фоновой ситуации, предшествующей представлению движений. Для ситуаций воображения движений левой и правой рук, по фрагментам ЭЭГ, зарегистрированным в течение сессии, отдельно рассчитывали средние арифметические значений ИР.

Статистический анализ проводился с использованием критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Для восстановительного лечения двигательной функции руки применялись программно-аппаратные комплексы НИМК-Экзокисть-2. Используемые системы неинвазивного нейроинтерфейса основаны на программном анализе изменений паттерна электроэнцефалограммы, возникающих при представлении движения руки (разгибание пальцев кисти). Пациент проходил 10 занятий по одинаковой схеме: одно занятие в день из трех сессий по 10 мин с перерывом на отдых не менее пяти минут. Дети сидели в кресле на расстоянии 1-2 м от экрана монитора, на который подавались визуальные команды на воображение движений левой или правой руки, или расслабление. В течение занятия каждая из ситуаций продолжительностью по 10 секунд повторялась 24 раза. При точном выполнении пациентом задания на воображение движений фиксирующая взор белая метка окрашивалась в зеленый цвет, и экзоскелет выполнял разжатие кисти; при недостаточном воображении движения метка осталась белой, а экзоскелет не срабатывал.



Рисунок 1 — Положение пациента в терапевтическом кресле «Комфорт» с установленным на подлокотнике экзоскелетом кисти Юниор.

Динамику восстановления двигательных функций руки характеризовали по указанным выше неврологическим шкалам на 10-й день после завершения процедуры реабилитации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения психологических и неврологических показателей до и после санаторно-курортного лечения (группа сравнения)

В группу сравнения вошли дети с ДЦП с уровнем двигательной активности по критериям классификации больших моторных функций (GMFCS) не больше III. Все пациенты 21 день проходили стандартный курс санаторно-курортной реабилитации (ЛФК, массаж паретичных мышц, пелоидотерапию, гидрокинезиотерапию в термально-минеральной воде, электростимуляцию мышц — антагонистов паретичным) в соответствии со стандартами санаторно-курортного лечения (Приказ МЗ РФ №213 от 22 ноября 2004 г. «Об утверждении стандарта санаторно-курортной помощи больным детским церебральным параличом»).

Анализ полученных результатов до и после санаторно-курортного лечения позволил выявить статистически значимые достоверные изменения для показателя «Эффективность работы» методики «Таблицы Шульте». До начала тренингов средний показатель по данной шкале, выраженный в баллах, составлял $184,28 \pm 85,55$ балла (здесь и далее приведены значения среднего \pm стандартное отклонение), а после тренингов данный показатель составил $176,20 \pm 73,53$ баллов ($z=3,107$, $p = 0,001$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об увеличении эффективности работы, связанной с вниманием (таблица 1) после курса санаторно-курортного лечения. Так же, нами было выявлено статистически достоверное улучшение показателей произвольного внимания, определенного по методике «Расстановка чисел». До показатель произвольного внимания составлял в среднем $15,56 \pm 4,89$ баллов, после — $15,80 \pm 4,91$ ($z=2,201$, $p = 0,02$) (таблица 1).

Не было выявлено значимых различий по шкале Френчай (до тренингов показатели составляли $68,04 \pm 11,02$ баллов и после $68,24 \pm 11,25$ балла, при $z=1,603$, $p = 0,108$); Abilhand (показатели до тренингов $20,12 \pm 2,08$ баллов, после — $20,16 \pm 10,42$ балла, при $z=1,642$, $p = 0,1005$), а также индекса Бартелла (показатели до тренингов $63,80 \pm 15,01$ балла, после — $63,87 \pm 15,08$ балла, при $z=1,09$, $p = 0,28$) и MACS (до тренинга $2,28 \pm 0,89$ баллов, после — балла, при $z= 0,66$, $p = 0,54$) (таблица 2).

Таблица 1. Изменение показателей методики «Таблицы Шульте» и «Расстановка чисел» в баллах до и после санаторно-курортного лечения «Группа сравнения»

Показатель	До	После
Эффективность работы	184,28±85,55	176,20±73,53 *
Степень вработываемости	0,966±0,095	0,963±0,211
Психическая устойчивость	1,034±0,121	0,989±0,217
Произвольное внимание	15,56±4,89	15,80±4,91*

Примечания: здесь и далее приведены значения среднего ± стандартное отклонение; * - различия между показателями до и после статистически достоверны.

Таблица 2. Изменение показателей функционирования верхних конечностей по методикам Френчай, MACS, ABILHAND-Kids и Бартелла в баллах до и после санаторно-курортного лечения «Группа сравнения»

Показатель	До	После
Френчай (баллы)	68,04±11,02	68,24±11,25
MACS (баллы)	2,28±0,89	2,37±0,73
ABILHAND-Kids	20,12±2,08	20,16±10,42
Шкала Бартелла	63,80±15,01	63,87±15,08

Показатели выраженности спастичности Модифицированной шкалы Тардые значимо не отличались до и после тренировок ни для правой ($z=1,341$, $p = 0,179$), ни для левой руки ($z=0,235$, $p = 0,813$). Средние значения по данному показателю приведены в таблице 3.

Таблица 3. Изменение спастичности по шкале Тардые в баллах до и после санаторно-курортного лечения «Группа сравнения»

Показатель	До	После
Правая кисть	1,32±1,03	1,76±1,98
Левая кисть	1,56±1,00	1,48±1,05

Таким образом, анализ психологических и неврологических изменений до и после курса санаторно-курортного лечения позволил выявить только улучшения психологических показателей, таких как увеличение работоспособности и улучшение показателей произвольного внимания. В тоже время показатели функционирования верхних конечностей, выраженность спастичности, уровень повседневной жизненной активности достоверно в группе сравнения не изменялись.

Изменения психологических и неврологических показателей до и после тренировок с применением экзоскелета «Экзокисть — 2» (Основная группа)

Пациенты этой группы проходили курс реабилитации с использованием комплекса ИМК «Экзокисть-2». Все пациенты проходили 10 занятий. Каждое занятие проводилось по одинаковой схеме: 3 сессии по 10 мин в день с перерывом на отдых не менее 5 мин

До и после реабилитации каждый ребенок проходил комплексное психологическое, физиологическое и нейропсихологическое обследование, включающее в себя следующие тестовые методики: Таблицы Шульте, методику Расстановка чисел, оценку моторных навыков и выраженности спастичности с помощью клинических шкал Френчай, Тардые, MACS, Abilhand-kids и Бартелла. Так же оценивали динамику успешности каждого тренинга по отдельности от первого до десятого сеанса с помощью автоматизированных программных

алгоритмов, учитывающих динамику десинхронизации мю-ритма при представлении ребенком движения разгибания кисти. Статистический анализ проводился с использованием критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Статистический анализ полученных результатов до и после прохождения тренингов с использованием экзоскелета «Экзокисть 2» руки показал следующие изменения.

Статистически значимые достоверные изменения были обнаружены для показателя «Эффективность работы» методики «Таблицы Шульте». Данная методика позволяет оценить устойчивость внимания и работоспособность. До начала тренингов средний показатель по данной шкале, выраженный в баллах, составлял $215,71 \pm 69,3$ баллов, а после тренингов данный показатель составил $181,76 \pm 78,1$ балл ($z=5,361$ $p = 0,0000$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об увеличении эффективности работы, связанной с вниманием. Так же, нами было выявлено статистически достоверное улучшение показателей произвольного внимания, определенного по методике «Расстановка чисел» после курса реабилитации с использованием экзоскелета кисти руки. До показатель произвольного внимания составлял в среднем $15,169 \pm 4,786$ баллов, после — $17,698 \pm 4,568$ ($z=6,214$, $p = 0,0000$) (таблица 4)

Таблица 4. Изменение показателей методики «Таблицы Шульте» и «Расстановка чисел» в баллах до и после тренингов с применением экзоскелета «Экзокисть 2»

Показатель	До	После
Эффективность работы	$215,71 \pm 69,3$	$181,76 \pm 78,1$ *
Степень вработываемости	$1,031 \pm 0,218$	$2,885 \pm 13,597$
Психическая устойчивость	$1,081 \pm 0,165$	$1,624 \pm 0,43$
Произвольное внимание	$15,169 \pm 4,786$	$17,698 \pm 4,568$ *

*- различия между показателями до и после статистически достоверны.

Так же были выявлены статистически значимые улучшения в функционировании верхних конечностей по шкале Френчай (до тренингов показатели составляли $66,81 \pm 13,37$ баллов и после $74,33 \pm 12,73$ балла, при $z=6,092$, $p = 0,0000$); Abilhand (показатели до тренингов $21,886 \pm 11,10$ балл, после — $24,90 \pm 10,96$ балла, при $z=5,938$, $p = 0,0000$), а также индекса Бартелла (показатели до тренингов $62,54 \pm 16,80$ балла, после — $70,09 \pm 15,82$ баллов, при $z=5,776$, $p = 0,0000$).

Полученные результаты свидетельствуют о восстановлении функций мелкой моторики, а также об увеличении активности повседневной деятельности (таблица 5).

Таблица 5. Изменение показателей функционирования верхних конечностей по методикам Френчай, MACS, ABILHAND-Kids и Бартелла в баллах до и после тренингов с применением экзоскелета «Экзокисть 2»

Показатель	До	После
Френчай (баллы)	$66,81 \pm 13,37$	$74,33 \pm 12,73$ *
MACS (баллы)	$21,89 \pm 11,10$	$2,07 \pm 0,85$
ABILHAND-Kids	$21,88 \pm 11,10$	$24,90 \pm 10,96$ *
Шкала Бартелла	$62,54 \pm 16,80$	$70,09 \pm 15,82$

*- различия между показателями до и после статистически достоверны.

Анализ показателя выраженности спастичности модифицированной шкалы Тардье позволил выявить значимые улучшения после курса реабилитации как для правой ($z=4,720$, $p = 0,0000$), так и для левой ($z=4,742$, $p = 0,0000$) руки. Средние значения по данному показателю приведены в таблице 6.

Таблица 6. Изменение спастичности по шкале Тардье в баллах до и после тренингов с применением экзоскелета «Экзокисть 2»

Показатель	До	После
Правая кисть	1,76±0,69	9,61±12,38*
Левая кисть	1,80±0,68	10,69±12,91*

*- различия между показателями до и после статистически достоверны.

Показатели успешности для каждого из сеансов давали ребенку определенную обратную связь. После каждого сеанса на экране монитора демонстрировался график успешности, благодаря которому ребенок мог наблюдать свои результаты.

Динамика показателя успешности (среднее по группе детей ± стандартное отклонение) на каждом из десяти сеансов роботизированной терапии с применением экзоскелета кисти руки представлено на рисунке 2. Начиная с 4-го сеанса реабилитации наблюдается тенденция к увеличению данного показателя. При этом показатель успешности статистически значимо увеличивается к восьмому сеансу.

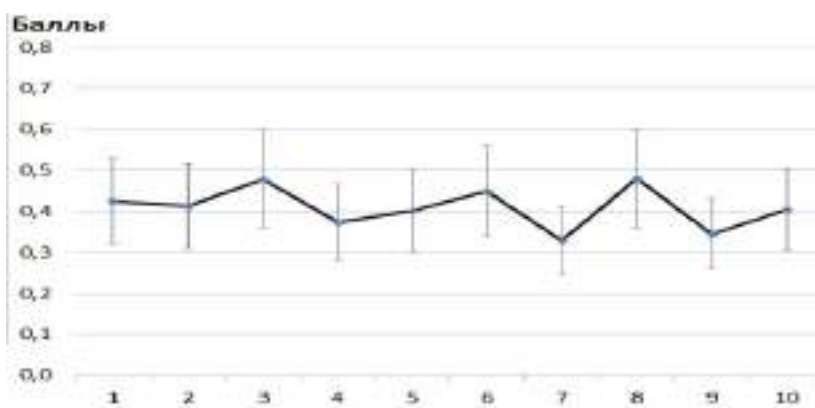


Рисунок 2 — Динамика показателя успешности в баллах на каждом из десяти сеансов роботизированной терапии с применением экзоскелета «Экзокисть 2». Показаны средние значения ± стандартное отклонение.

Поскольку данная группа включала значительное число детей (40 ребенка) для статистической обработки данных дополнительно применяли repeated measures ANOVA с факторами Ситуация (2 уровня: до тренингов и после тренингов) и Психофизиологические тесты (12 шкал и субшкал используемых психофизиологических методик). Для расчета статистической значимости изменений отдельно по каждой из психофизиологических методик использовался метод априорных контрастов (оценка F-распределения). Поскольку использование ANOVA требует нормального распределения анализируемых данных, производилось логарифмирование данных психофизиологических методик по натуральному основанию (ln).

ANOVA показал наличие значимых различий между показателями психофизиологических методик до и после применения тренингов с экзоскелетом кисти руки ($F_{11,187} = 4,425$, $p = 0,000$) (таблица 7).

Таблица 7. Результаты дисперсионного анализа различий в показателях психофизиологических методик (фактор ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ) до и после тренингов с экзоскелетом «Экзокисть 2» (фактор СИТУАЦИЯ)

ситуация	психофиз. тесты	ситуация × психофиз. тесты
$F_{1,17};$ p	$F_{11,187};$ p	$F_{11,187};$ p
6,991; 0,01 *	195,001; < 0,001*	4,425; < 0,001 *

С использованием метода априорных контрастов были определены различия в показателях спастичности по шкале Тардье до и после прохождения тренингов с использованием экзоскелета для правой ($F_{1,17}=7,621$, $p=0,01$) и левой руки ($F_{1,17}=7,472$, $p=0,01$) (табл.). Также были определены различия в показателях произвольного внимания ($F_{1,17}=63,706$, $p=0,000$), функционировании верхних конечностей (шкала Френчай) ($F_{1,17}=42,191$, $p=0,000$), Abilhand ($F_{1,17}=28,998$, $p=0,000$), а также индекса повседневной активности Бартелла ($F_{1,17}=33,252$, $p=0,000$) (таблица 8).

Таблица 8. Результаты дисперсионного анализа различий в показателях психофизиологических методик, зарегистрированных до и после применения тренинга с экзоскелетом.

Методика	$F_{1,17}$	p
Тардье, лучезапястный правая рука	7,62	0,01 *
Тардье, лучезапястный левая рука	7,47	0,01 *
Эффективность работы	1,94	0,18
Степень вработываемости	0,19	0,66
Психическая устойчивость	0,45	0,51
Произвольное внимание	63,71	0,0000 *
Френчай	42,19	0,0000 *
MACS	1,00	0,33
Abilhand	29,00	0,0000 *
Бартелл	33,25	0,0000 *

Таким образом, полученные с помощью дисперсионного анализа статистические результаты так же свидетельствуют о положительном влиянии тренингов с применением экзоскелета «Экзокисть 2» на психологическое и неврологическое состояние детей с ДЦП.

С целью анализа характера и степени влияния исходных клинических и демографических характеристик ДЦП на прогноз эффективности нейрореабилитации с применением комплекса «Экзокисть-2» проведен множественный регрессионный анализ. В частности, оценили влияние возраста 53 испытуемых в возрасте от 12 до 18 лет (медиана — 14 лет, нижний квартиль — 12,0 лет, верхний квартиль — 15,0 лет) на функции верхних конечностей. В результате выявлено, что фактор «Возраст» не оказывает существенного влияния на результирующие показатели эффективности комплекса «Экзокисть-2» с использованием неинвазивного интерфейса «мозг-компьютер» в реабилитационных мероприятиях при ДЦП с нарушенной функцией верхней конечности. Однако выявлена тенденция к лучшему отклику на реабилитацию по шкале ABILHAND-Kids у детей более раннего возраста (рисунок 3). Можно предположить, что чем раньше применена нейрореабилитация с помощью НИМК, тем лучше результат.

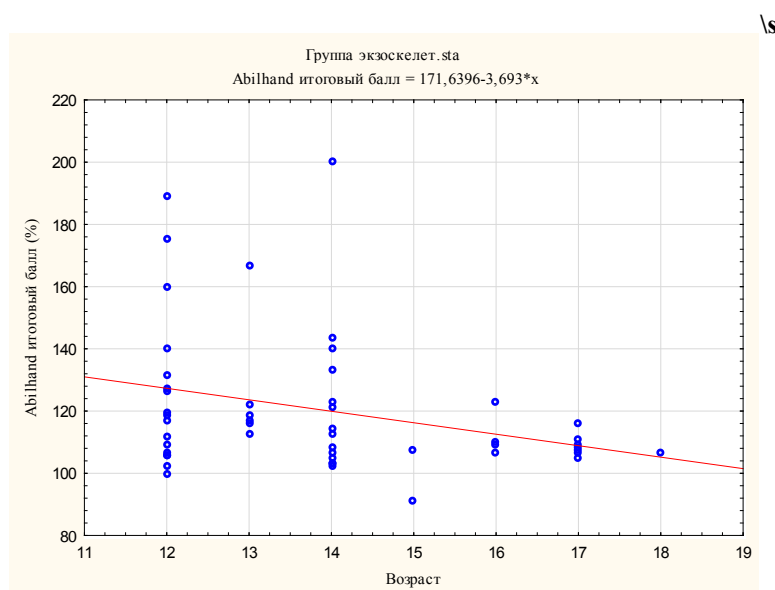


Рисунок 3 — Влияние возраста на изменения показателя по шкале ABILHAND-Kids. По оси абсцисс: возраст детей (лет), по оси ординат: изменение способности владения руками в % по отношению к исходному уровню до проведения нейрореабилитации

Оценка функционального состояния детей, страдающих ДЦП, до и после проведения нейрореабилитации с помощью комплекса «неинвазивный интерфейс мозг-компьютер-экзоскелет кисти»

При проведении повторного ЭЭГ-исследования достоверного перераспределения топической представленности основных ритмов у больных группы сравнения не произошло. В то же время у больных основной группы мы отметили перераспределение основных ритмов в виде появления четких зональных различий со смещением альфа-ритма в затылочные отделы мозга, то есть произошла нормализация зонального распределения биопотенциалов. Индекс максимальной активности альфа-ритма у больных основной группы после лечения в затылочных областях был представлен у 60% больных (17,9% — до лечения, $p < 0,01$) и достоверно отличался от показателя во группе сравнения— 28,1%, $p < 0,05$. Достоверное снижение дельта-ритма после лечения у больных основной группы произошло в теменных отделах мозга (с 51,1% до 26,3%, $p < 0,05$), тета-ритмов — в затылочных (с 27,5% до 10,0%, $p < 0,05$). (табл. 9).

Таблица 9 — Динамика показателей амплитуды и частоты основного и патологических ритмов у больных с диплегической формой ДЦП под влиянием проведенного лечения, (M+m)

Группа обследованных	Амплитуда ритмов, мкВ				Частота ритмов, Гц			
	основные		патологические		основные		патологические	
	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие
Основная группа (сочетанная терапия) (n=40)	$38,7 \pm 4,1$		$76,6 \pm 6,9$	$76,6 \pm 6,9$				
	$60,2 \pm 6,2$		$48,5 \pm 4,9$	$48,4 \pm 4,9$	$8,6 \pm 0,9$	$9,2 \pm 1,2$	$3,8 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,6$
	■	$44,7 \pm 4,8$	■	■	$9,5 \pm 1,2$	$11,2 \pm 1,5$	$3,5 \pm 0,7$	$3,3 \pm 0,8$
		$57,5 \pm 6,8$						

Группа обследованных	Амплитуда ритмов, мкВ				Частота ритмов, Гц			
	основные		патологические		основные		патологические	
	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие
Группа сравнения (традиционная терапия) (n=51)	37,8±3,9 40,3±4,3	44,4±4,4 46,2±4,9	75,9±6,2 72,5±6,8 ^Δ	75,9±6,2 60,3±6,0	8,6±0,9 9,2±1,1	9,2±1,1 9,2±1,1	3,8±0,5 3,6±0,5	3,7±0,8 3,5±0,8

Примечание: для каждой шкалы над чертой указан показатель до лечения, под чертой — после лечения. достоверные отличия между показателями до и после лечения: ■ — $p < 0,05$; ■■ — $p < 0,01$; между полушариями: Δ — $p < 0,05$, ΔΔ — $p < 0,01$

По данным таблицы у больных основной группы отмечалось достоверное увеличение амплитуды альфа-ритма на 10-20 мкВ и снижение амплитуды патологических ритмов. Обращало внимание увеличение частоты альфа-ритма в среднем на 0,5-1 Гц, что характеризовало процессы созревания коры, становление более зрелого типа структурно-функционально организации мозга [13,14,17,18]. Следует отметить, что по показателям амплитуды и частоты после лечения достоверные изменения произошли как в основной, так и в группе сравнения. В ОГ детей, проходивших предложенную нами терапию, отмечалось достоверное увеличение индекса активности альфа-ритма (с 48,3% до 62,3%, $p < 0,01$), практически приближающееся к возрастной норме, а также снижение индекса активности патологических ритмов. Динамика индекса в ГС не была достоверно выражена.

Повышение индексов активности основных ритмов и увеличение количества больных с сильно выраженной депрессией альфа-ритма при пробе на открывание глаз было связано, по нашему мнению, в первую очередь с подавлением патологической активности подкорковых мозговых структур (достоверно определялось уменьшение мощности медленно-волновой части спектра), а также с активизацией и более синхронной работой значительного количества корковых нейронов, которые в условиях патологии были заблокированы.

При разработке программного обеспечения интерфейсов мозг-компьютер, предназначенных для коррекции двигательных расстройств, в качестве зрительных стимулов могут быть использованы элементы небιологических движений, но чем старше дети, тем более эффективным для активации неокортекса может быть предъявление движущихся биологических объектов. Рекомендуется врачам или психологам перед проведением тренинга продемонстрировать движения, которые пациент с ДЦП должен будет представлять.

Предположительно, настоящее исследование является одним из первых, в котором анализируются изменения ЭЭГ в процессе нейрореабιлитации функций пациентов с ДЦП на основе применения комплекса ИМК и экзоскелета кисти. В связи с этим, нужно отметить, что степень изменения амплитуды ЭЭГ в частотном диапазоне альфа-ритма у детей с ДЦП при воображении движений рук оказалась неожиданно невысокой. В большинстве отведенных значений ИР не превышали 3%. Одной из причин ограниченного уровня реактивности может быть тот факт, что для больных с ДЦП характерен нетипичный вид модуляции ритмов ЭЭГ. Чаще всего у таких пациентов при выполнении или воображении движений отмечается снижение, как реакций десинхронизации, так и синхронизации мю-ритма по сравнению с реакциями здоровых детей, четкая локализация реакций отсутствует, и изменения ЭЭГ наблюдаются в самых разных областях неокортекса, включая теменную и затылочную область. Кроме того, несмотря на то, что пациенты получали команды воображать движение левой или правой руки непрерывно в течение 10 с, изменения амплитуды альфа-ритма могли быть

нестабильными. У здоровых взрослых испытуемых изменения мю-ритма в области моторной коры и прилегающих регионах неокортекса при воображении движений вслед за визуальным предъявлением соответствующей команды носили многофазный характер, с чередующимися фазами синхронизации и десинхронизации. Смена чередовавшихся эпизодов десинхронизации/синхронизации мю- и альфа-ритмов отмечена также в период воображения движений у взрослых пациентов, проходящих процедуру реабилитации после инсульта с использованием экзоскелета кисти, управляемого ИМК. Нельзя исключить, что поскольку в настоящей работе амплитуда ЭЭГ оценивалась за весь период воображения движений, реакции связанной с событиями десинхронизации/синхронизации в значительной мере нивелировались.

Усиление десинхронизации в ряде регионов неокортекса сопровождалось ростом связанной с событием синхронизации альфа-ритма в других корковых областях. Так у детей с левосторонним гемипарезом во время завершающего сеанса заметен значительный рост амплитуды альфа-ритма при воображении разгибания пальцев паретичной руки в области первичной моторной коры (C2, C4) и премоторной коры (F2, F4). Мы рассматриваем такие изменения в частотной полосе альфа-ритма в указанных областях как свидетельство процесса активного торможения, направленного на предотвращение чрезмерного вовлечения пораженного контралатерального полушария в контроль двигательной активности ребенка.

Поскольку в результате курса нейрореабилитации у детей с ДЦП значительно улучшились двигательные функции верхних конечностей, выявленные нами перестройки паттерна ЭЭГ в частотной полосе альфа-ритма, можно рассматривать как проявление процессов благоприятной реорганизации нейронных цепей.

Таким образом, установлено:

1. Установлено, что тренировки с использованием комплексов экзоскелета кисти с внешним программным управлением и биологической обратной связью в сочетании с санаторно-курортным являются эффективным методом в реабилитации пациентов со спастическими формами ДЦП.
2. Нейрореабилитация детей, страдающих ДЦП, с применением комплекса «Экзокисть-2» приводит не только к значимому улучшению характеристик мышечной активности, показателей движений, репертуара бытовых навыков, но и к перестройке паттерна реактивности альфа-ритма пациентов при воображении движений рук. Вначале курса нейрореабилитации паттерны изменений альфа-ритма при воображении движений одноименных конечностей у детей левосторонним и правосторонним гемипарезом значительно отличались. После прохождения тренировок степень различия показателей реактивности альфа-ритма у детей указанных групп уменьшилась, что может свидетельствовать об определенных благоприятных перестройках активности ЦНС. В основе таких изменений лежит, прежде всего, статистически значимое изменение паттерна реактивности ЭЭГ у пациентов с левосторонним гемипарезом.
3. В целом у детей левосторонним и правосторонним гемипарезом выявлено увеличение доли реакций связанной с событием десинхронизации альфа-ритма, что указывает на рост активации неокортекса в результате курса нейрореабилитации. Выявленные перестройки паттерна ЭЭГ в частотной полосе альфа-ритма рассматриваются нами как проявление усиления процессов нейропластичности нейронных цепей, контролирующих планирование и выполнение сложных движений рук у пациентов.
4. Выявленные перестройки паттерна ЭЭГ в частотной полосе альфа-ритма, а также снижение электрической активности мышц сгибателей рассматриваются нами как проявление усиления процессов нейропластичности нейронных цепей, контролирующих планирование и выполнение сложных движений рук у пациентов.

5. Нейрореабилитация детей, страдающих ДЦП, с применением комплекса «Юниор» приводит к снижению тонуса мышц-сгибателей рук. В начале курса нейрореабилитации у большинства испытуемых наблюдался повышенный тонус мышц-сгибателей рук, в особенности — мышц-сгибателей более пораженной конечности. После прохождения тренингов у детей лево- и правосторонним гемипарезом выявлено значимое снижение тонического напряжения мышц-сгибателей во время спокойного бодрствования.

ВЫВОДЫ

1. Впервые показано, что санаторно-курортное лечение детей с ДЦП с применением комплексов экзоскелета кисти с внешним программным управлением и биологической обратной связью способствует активизации процессов нейрогенеза и синаптической нейропластичности.
2. Впервые проведен анализ значительного количества клинических случаев (91 пациентов) свидетельствующий, что тренинги с использованием комплексов экзоскелета кисти с внешним программным управлением и биологической обратной связью в сочетании с санаторно-курортным лечением являются эффективным методом в реабилитации пациентов со спастическими формами ДЦП.
3. Выявленные перестройки паттерна ЭЭГ в частотной полосе альфа-ритма, а также снижение электрической активности мышц сгибателей рассматриваются нами как проявление усиления процессов нейропластичности нейронных цепей, контролирующих планирование и выполнение сложных движений рук у пациентов.
4. Комбинированная методика с использованием комплексов экзоскелета кисти с внешним программным управлением и биологической обратной связью в сочетании с санаторно-курортным лечением рекомендована к внедрению в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Гомазков О. А. Нейротрофины: терапевтический потенциал и концепция «мини-пептидов» // Нейрохимия. — 2012. — Т. 29(3). — С. 189-199.
2. Здоровоохранение в России 2019: Стат.сб./Росстат. — М., 2019. — 170 с.
3. Инвалидность и здоровье [Электронный ресурс]: — 2018. — URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/disability-and-health> (дата обращения 19.08.2020).
4. Корсунская Л. Л., Ларина Н. В., Власенко С. В. Роль ростовых факторов и нейротрофического контроля в системе «мотонейрон-мышечное волокно» при детском церебральном параличе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2018. — Т. 118(1). — С. 115-122.
5. Котов С.В., Турбина Л.Г., Бобров П.Д., Фролов А.А., Павлова О.Г., Курганская М.Е., Бирюкова Е.В. Реабилитация больных, перенесших инсульт, с помощью биоинженерного комплекса «интерфейс мозг-компьютер + экзоскелет»// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 12-2. С. 66-72.
6. Ларина Н.В., Павленко В.Б., Корсунская Л.Л., Дягилева Ю.О., Фалалеев А.П., Михайлова А.А., Орехова Л.С., Пономарева И.В. Возможности реабилитации детей с синдромом ДЦП с применением роботизированных устройств и биологической обратной связи // Бюллетень сибирской медицины, 2020; Т. 19, № 3. С. 156–165.
7. Ларина Н. В., Корсунская Л. Л., Власенко С. В. Комплекс «Экзокисть-2» в реабилитации верхней конечности при детском церебральном параличе с использовани-

- ем неинвазивного интерфейса «мозг-компьютер» // Нервно-мышечные болезни. — 2019. — Т. 9(4). — С. 44-50.
8. Левицкая О. С., Лебедев М. А. Интерфейс мозг-компьютер: будущее в настоящем // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. — 2016. — Т. 2. — С. 4-16.
 9. Предварительные результаты контролируемого исследования эффективности технологии ИМК–экзоскелет при постинсультном парезе руки / А. А. Фролов, О. А. Мокиенко, Р. Х. Люкманов, Л. А. Черникова [и др.] // Вестник РГМУ. — 2016. — №2. — С. 17-25.
 10. Фролов А. А., Бобров П. Д. Интерфейс мозг-компьютер: нейрофизиологические предпосылки и клиническое применение // Журнал высшей нервной деятельности. — 2017. — Т. 67(4). — С. 365-376.
 11. Число детей с инвалидностью в России выросло до 670 тыс. в 2019 году [Электронный ресурс]: — 2019. — URL: <https://tass.ru/obschestvo/6606985> (дата обращения 19.08.2020).
 12. Эффективность применения комбинированной методики «Неинвазивный интерфейс «Мозг — Компьютер — Экзоскелет кисти» в сочетании с ноотропной терапией в реабилитации детей с детским церебральным параличом / Л. Л. Корсунская, Е. О. Савчук, Н. В. Ларина, А. П. Фалалеев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2020. —Т. 15(1). — С. 58-61.
 13. Assessing human mirror activity with EEG mu rhythm: A meta-analysis / N. A. Fox, M. J. Bakermans-Kranenburg, K. H. Yoo, L. C. [et al.] // *Bowman Psychol Bull.* — 2016. — V. 142(3). — P. 291-313.
 14. Benarroch E. E. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance // *Neurology.* — 2015. — V. 84. — P. 1693-1704.
 15. Gulyaeva N. V. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe // *Biochemistry (Mosc).* — 2017. — V. 82(3). — P. 237-242.
 16. Motor system activation predicts goal imitation in 7-month-old infants / C. A. Filippi, E. N. Cannon, N. A. Fox, S. G. Thorpe [et al.] // *Psychol. Sci.* — 2016. — V. 27. — P. 675-684.
 17. Mu rhythm: State of the art with special focus on cerebral palsy / J. Démas, M. Bourguignon, M. Périvier, X. De Tiège [et al.] // *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* — 2019.
 18. Understanding the relationship between brain and upper limb function in children with unilateral motor impairments: A multimodal approach / M. Weinstein, D. Green, J. Rudisch, M. Benthem Muñiz [et al.] // *European Journal of Paediatric Neurology.* — 2017.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ АНОМАЛИЯХ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Организация: ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Проектная команда: Войнова А.О.¹

1. Клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В современной России важной национальной проблемой является решение демографической проблемы и укрепление здоровья населения. Репродуктивное здоровье является важным звеном в демографической политике страны и зависит от уровня младенческой, материнской смертности и качества системы родовспоможения. На уровень материнской и перинатальной заболеваемости и смертности влияет множество осложнений беременности и родов, в том числе и аномалии родовой деятельности (АРД), что говорит об актуальности изучения данной проблемы.

В настоящее время отмечается уменьшение общей продолжительности родов, в то же время повышается рост аномалий родовой деятельности, которые достигает 12-17%. По данным Всемирной организации здравоохранения около 65% всех родов, осложненных слабостью родовой деятельности, заканчиваются применением утеротоников, эффективность лечения остается недостаточной и составляет 85%. В связи с вышеизложенным, представляется актуальным проведение исследований, направленных на изучение причин аномалий родовой деятельности и улучшение исходов родов для матери и плода.

С нарушением родового процесса связаны такие осложнения, как асфиксия плода, травматически-гипоксическое повреждение мозга ребенка, акушерские кровотечения, послеродовые воспалительные заболевания [1]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2020 г. на 1000 родов приходилось 75,7 с нарушениями родовой деятельности (в 2019 г. — 76,9; в 2018 г. — 78,5) [2]. Одним из главных факторов, влияющих на продолжительность родового акта, являются аномалии родовой деятельности, которые характеризуются неэффективностью родового процесса, изменением течения физиологии родов. На долю аномалий родового акта приходится от 10 до 20 % осложнений, они занимают третье место в структуре показаний к кесареву сечению и являются одной из причин перинатальных и материнских осложнений.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ

Рядом авторов изучается вопрос развития аномалий родовой деятельности с позиций нарушения биомеханики и изменения кровенаполнения сосудистого русла шейки матки [3,4]. Сосудистая система шейки матки играет особую роль в ее дилатации. Вне беременности, равно как и на всем ее протяжении, в шейке матки, как в любом другом органе или ткани организма человека, функционирует «стандартный» набор компонентов сосудистой системы: артерии, артериолы, капилляры, венулы и вены. По мере прогрессирования

беременности и возрастания объема тканей шейки матки адекватно увеличивается объем компонентов этого «стандартного» набора кровеносной системы, что и обеспечивает возрастающие трофические потребности гипертрофирующихся тканей. И только к самому началу родов, в процессе «созревания» шейки матки, в ней разворачивается до этого момента не функционировавшая сосудистая сеть, представленная особым видом синусоидальных венозных сосудов. Эти сосуды являются тонкостенными венозными лакунами синусоидального типа, которые, анастомозируя между собой, создают кавернозноподобную структуру в среднем слое шейки матки. Эта система сообщается с венозными сплетениями нижнего сегмента матки. В ней обнаруживаются прямые артериолярно-венозные шунты, с помощью которых артериальная кровь, минуя капиллярное русло, попадает непосредственно в венозные лакуны шейки матки.

Очень важно, что только в самом начале родов вновь развившаяся синусоидальная венозная система шейки начинает анастомозировать с подобными системами нижнего сегмента и тела матки, которые формируются на протяжении всей беременности. Параметрические характеристики зоны анастомозов синусоидальных вен шейки матки и нижнего сегмента свидетельствуют о том, что их суммарный диаметр в зоне анастомозов на несколько порядков выше суммарного диаметра вен, которые дренируют шейку матки во время беременности. Таким образом, с началом родовой деятельности в шейке матки начинает функционировать своеобразная венозная система, очень большого по отношению к массе тканей шейки объема, которая приводит к кавернозноподобной трансформации ткани шейки матки и функциональное значение которой связано с дилатацией шейки матки в латентной фазе первого периода родов. Также установлено, что при отсутствии кавернозноподобной трансформации шейки матки роды, как естественно возникшие, так и индуцированные, всегда приобретают патологическое течение. Логично предположить, что эндотелиальная дисфункция может послужить предиктором аномалий родовой деятельности.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Многими авторами изучалась роль маркеров нарушения функции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете, нарушениях мозгового кровообращения, метаболическом синдроме, почечной патологии (Феоктистова В.С. и соавт., 2015; Чистякова Г.Н. и соавт., 2015; Fujisue K. et al., 2015; Hromadnikova I. et al., 2020; Mirzaei M. et al., 2020). Роль данных маркеров при аномалиях родовой деятельности недостаточно изучена.

Для выявления эндотелиальной дисфункции в медицине применяют три вида диагностических методов: биохимическая диагностика (определение концентрации в сыворотке крови маркеров поражения эндотелия: метаболитов оксида азота, эндотелина-1, фактора фон Виллебранда, высокочувствительного С-реактивного белка и т.д.), функциональная диагностика (оценка вазомоторной функции эндотелия с помощью изучения физических 4 параметров сосудистого русла с применением функциональных проб) и цитологическая диагностика (определение концентрации десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови).[5]

Выявление новых предикторов аномалий родовой деятельности и неблагоприятных перинатальных исходов на основе изучения функции эндотелия, артериальной жесткости, изучения васкуляризации шейки матки методом подсчета цветных локусов при цветном дуплексном картировании позволит улучшить материнские и перинатальные исходы при аномалиях родовой деятельности.

Функционирование артериально-венозных шунтов во многом зависит от функции эндотелия и баланса вазодилатирующих и вазоконстрикторных медиаторов. Эндотелий — внутренняя выстилка сосудов — выполняет барьерную, секреторную, гемостатическую и вазотоническую функции. Играет важную роль в процессе ремоделирования сосудистой стенки и кавернозоподобной трансформации сосудистой сети шейки матки, которая тесно связана с ее дилатацией в первом периоде родов. Эти функции осуществляются благодаря синтезу большого числа биологически активных веществ, которые условно можно разделить на четыре группы: 1) факторы, постоянно образующиеся и выделяющиеся из клеток эндотелия (NO, PGI₂); 2) факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции, активации, повреждении (фактор Виллебранда, P-селектин, t-PA); 3) факторы, синтез которых инициируется при активации эндотелия (эндотелин 1, ICAM 1, VCAM 1, E-селектин, PAI 1); 4) факторы, накапливаемые в самом эндотелии (t-PA) либо являющиеся его мембранными рецепторами (тромбомодулин, рецептор протеина С). [6]

Антитромботическая и антикоагулянтная способности эндотелия преобладают над его прокоагулянтными свойствами. Под действием различных факторов, например, механической травмы сосуда, воздействия эндотоксинов и других компонентов клеточной стенки бактерий, провоспалительных цитокинов, иммунных комплексов, атерогенных стимулов, гомоцистеина и др., то есть в ответ на повреждение или активацию, в эндотелии меняется (увеличивается или снижается) образование перечисленных выше молекул. Если это изменение ввиду слишком сильного повреждения или недостаточного адаптивного ресурса эндотелия выходит за рамки адекватного повреждению ответа, оно определяется как эндотелиальная дисфункция. Эндотелиальная дисфункция создает прокоагулянтный потенциал на поверхности эндотелия и может повлечь за собой расстройства кровообращения в органах, спровоцировать тяжелые ишемические осложнения, привести к нарушениям свертываемости крови со всеми вытекающими неблагоприятными последствиями. К значимым показателям эндотелиальной дисфункции относят высокие уровни эндотелина 1, фактора Виллебранда, С-реактивного белка, гомоцистеина, которые синтезируются только сосудистой выстилкой. Ряд маркеров эндотелиальной дисфункции рассматриваются как предикторы клинической манифестации сосудистых осложнений и могут применяться, в частности, в акушерской практике для прогнозирования развития аномалий родовой деятельности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение исходов родов для матери и плода при аномалиях родовой деятельности, прогнозирование неблагоприятных исходов с помощью исследования маркеров эндотелиальной дисфункции и цветного дуплексного сканирования шейки матки в начале первого периода родов.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить распространенность аномалий родовой деятельности и выделить основные факторы риска развития аномалий родовой деятельности на примере родовспомогательного учреждения крупного промышленного города.
2. Изучить особенности течения беременности, родов, состояние новорожденных при аномалиях родовой деятельности.
3. Выявить предикторы нарушений дилатации шейки матки в латентной фазе первого периода родов на основе изучения маркеров эндотелиальной дисфункции и цветного дуплексного сканирования шейки матки.

4. Разработать, внедрить и оценить эффективность математической модели прогнозирования неблагоприятных исходов родов для матери и плода при аномалиях родовой деятельности.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели будет проведено проспективное исследование «случай-контроль» на базе родильного дома ГАУЗ КОДКБ им. Ю.А. Атаманова.

Для выполнения задач исследования набор пациенток будет производиться согласно критериям включения на этапе поступления в родовое отделение. В основную группу (n=100) войдут женщины с аномалиями родовой деятельности, в контрольную группу (n=100) — с физиологическим течением родов.

Критерии включения в основную группу:

1. Возраст от 19 до 49 лет.
2. Срок гестации 37+1 — 41+6недель.
3. Одноплодная беременность.
4. Наличие клинических проявлений аномалий родовой деятельности по данным партограммы и влагалищного исследования.
5. Информирование добровольное согласие на участие в исследовании

Критерии включения в контрольную группу:

1. Возраст от 19 до 49 лет.
2. Срок гестации 37+1 — 41+6недель.
3. Одноплодная беременность.
4. Отсутствие клинических проявлений аномалий родовой деятельности по данным партограммы и влагалищного исследования.
5. Информирование добровольное согласие на участие в исследовании

Критерии исключения из групп исследования:

1. Соматическая патология в стадии суб- и декомпенсации
2. Многоплодная беременность
3. Прием психоактивных веществ
4. Прием глюкокортикоидов и НПВП
5. Острые воспалительные заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний.
6. Отказ от участия в исследовании

Объем обследования беременных включит в себя сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методы.

Комплекс лабораторных исследований будет включать: С-реактивный белок, гомоцистеин, эндотелин-1, тромбомодулин, фактор Виллербрандта, оксид азота.

Инструментальные методы будут включать измерение артериальной жесткости (скорость распространения пульсовой волны) и ультразвуковое исследование шейки матки с цыетным дуплексным сканированием.

Для оценки реальной информативности ультразвуковой биометрии как критерия уточнения степени ее готовности к родам нами будет использована следующая схема исследования: субъективная оценка эхоскопического изображения шейки матки с использованием «шкалы серого» в стандартных условиях визуализации и при использовании одного типа фотобумаги.

Второй этап сонографической биометрии шейки будет состоять в изучении ее топографо-анатомических особенностей. Исследуются длина цервикального канала, переднезадние

размеры шейки в области наружного и внутреннего зева и площадь максимального сагиттального «среза» шейки, исключая просвет цервикального канала. Предварительно, в основном на основании данных литературы, мы установили, что динамика именно этих параметров шейки матки в наибольшей степени характеризует ее готовность к родам

Третий этап исследования заключался в получении объективных данных об особенностях структурной ультразвуковой характеристики тканей шейки в шести зонах, т. е. их эхоплотности. Каждая исследуемая зона локализуется в центре среднего слоя шейки в области наружного и внутреннего зева и в центральной части шейки

Четвертый этап — исследование кровотока в шейке матки методом цветного дуплексного картирования.

С помощью метода бинарной логистической регрессии на основе показателей маркеров эндотелиальной дисфункции в крови и результатов ЦДК шейки матки в латентной фазе первого периода родов будет разработана математическая модель прогнозирования эффективности родовозбуждения окситоцином и перинатальных исходов у женщин с аномалиями родовой деятельности, которая в последующем будет оценена на независимой выборке.

Статистическая обработка результатов исследования будет проведена с помощью пакета программ STATISTICA 8.0 for Windows фирмы StatSoft (США), MedCalc Version 11.0 фирмы Softwa (Бельгия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования будут выявлены новые факторы риска развития аномалий родовой деятельности и неблагоприятных исходов родов для матери и плода, основанные на нарушении процессов ремоделирования сосудистой сети шейки матки во время родов в связи с дисфункцией эндотелия. Это позволит выделить группы высокого и низкого риска по развитию аномалий родовой деятельности, скорректировать тактику ведения родов и предотвратить неблагоприятные исходы для плода, определив сроки и метод родоразрешения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Арутюнян Т.Г. Современные представления о регуляции родовой деятельности / Т.Г. Арутюнян, Ж.А. Эльжорукаева, Е.И. Саркисова и др. // Журнал фундаментальной медицины и биологии. — 2013. — № 1. — С. 29-32.
2. Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных (Показатели здоровья матери и ребенка, деятельности службы охраны детства и родовспоможения//www.gks.ru).
3. Савицкий А. Г. Гипертоническая дисфункция матки в современном акушерстве: вопросы патогенеза, терминологии и идентификации // Ж. акуш. и жен. болезн. 2006. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipertonicheskaya-disfunktsiya-matki-v-sovremennom-akusherstve-voprosy-patogeneza-terminologii-i-identifikatsii> (дата обращения: 28.10.2022).
4. Савицкий А. Г., Абрамченко В. В., Савицкий Г. А. Роль нижнего сегмента в родовом процессе // Ж. акуш. и жен. болезн. 2005. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-nizhnego-segmenta-v-rodovom-protse> (дата обращения: 28.10.2022).
5. Степанова Татьяна Вячеславовна, Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диа-

гностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/markery-endotelialnoy-disfunktsii-patogeneticheskaya-rol-i-diagnosticheskoe-znachenie-obzor-literatury> (дата обращения: 28.10.2022).

6. Дорофиев Николай Николаевич Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) // Бюл. физ. и пат. дых. 2018. №68. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-sosudistogo-endoteliya-v-organizme-i-universalnye-mehanizmy-izmeneniya-ego-aktivnosti-obzor-literatury> (дата обращения: 31.10.2022).

ЭКЗОСКЕЛЕТ КАК ОСНОВА НОВОЙ МЕТОДИКИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕРВНО-МЫШЕЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Организация: ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Проектная команда: Воробьев А.А.¹, Курушина О.В.², Воробьева Ю.С.³, Лисина О.А.⁴, Нежинский Д.И.⁵

1. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии ВолгГМУ

2. Доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики, главный внештатный специалист-невролог ЮФО

3. Ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики

4. Ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики

5. Клинический ординатор 1 года обучения по специальности «Неврология»

ВВЕДЕНИЕ

Нервно-мышечные заболевания (НМЗ) — неоднородная группа, состоящая из значительно различающихся по этиопатогенезу, клиническим проявлениям и течению нозологий, базирующихся на едином анатомическом субстрате. Эпидемиологические исследования демонстрируют распространенность НМЗ в популяции от 1 до 10 на 100 000 населения, а некоторых из них отмечается рост распространенности [1]. Реабилитация таких пациентов связана со значительным социально-экономическим бременем [2], возлагаемым на медицинские организации системы обязательного медицинского страхования, обусловленным, помимо дороговизны препаратов и иных профильных медицинских услуг, ограниченными возможностями существующих методик помощи пациентам, сочетающееся с необходимостью пожизненного их проведения. Что делает актуальной работу в этом направлении.

Главная идея проекта заключается в разработке инновационной методики реабилитации пациентов с нервно-мышечными заболеваниями верхних конечностей с помощью пассивного экзоскелета верхней конечности «ЭКЗАР-34» — оригинальной разработки команды профессора Воробьева А.А. [3] в сочетании с рациональными схемами фармакотерапии.

При использовании пассивного экзоскелета «ЭКЗАР» отмечены следующие положительные эффекты:

1. Эффект увеличения амплитуды движений в плечевом и локтевых суставах. Данный эффект является ключевым в действии аппарата. Выявлено, что во всех случаях при пользовании экзоскелетом «ЭКЗАР» происходит значительное увеличение амплитуды движений в локтевых и плечевых суставах. В определенной степени рабочая амплитуда возможных движений в аппарате при отсутствии контрактур в верхних конечностях определяется до надевания аппарата, посредством выявления разницы между остаточными активными и пассивными движениями верхней конечности. Таким образом, при отсутствии мышечной и суставной тугоподвижности можно полностью рассчитывать на увеличение амплитуды движений конечности(ей) до заданной амплитуды движений, которую обеспечивает пассивный экзоскелет.
2. Эффект абилитации. Этот эффект связан с увеличением амплитуды движений. Полученные результаты показали, что функциональная значимость верхней(их) конеч-

ности(ей) возрастает на порядок. Пользуясь терминологией А.И. Капанджи [5], можно констатировать, что при отсутствии контрактур в конечностях аппарат позволяет полное пользование передним противолатеральным путем движений, частичное пользование передним гомолатеральным путем движений и частичное пользование задним путем движений. Частичное ограничение двух последних путей движений связано с отсутствием возможности вращательных движений в аппарате. При этом без аппарата эти пути задействовать было крайне сложно. Следовательно, у больного появляется возможность выполнения повседневных функций по самостоятельному обслуживанию — гигиена, прием пищи, а также восполнения утраченных навыков — игра на пианино, рисование, танцы с участием рук.

3. Эффект реабилитации. Данный вопрос изучен пока недостаточно и является предметом дальнейшего исследования. Для полноценного ответа должен пройти достаточный срок наблюдения (1 год и более). Кроме того, при оценке следует учитывать характер течения заболевания, приведшего к парезу верхних конечностей. Вместе с тем длительные периоды наблюдения (от 2 до 8 лет) за больными с верхним вялым парамонопарезом различного генеза внушает некоторый оптимизм. У большинства из них наряду с эффектом абилитации возвращались утраченные ранее функции и повышалась амплитуда движений верхней конечности. [3++++]

Медикаментозное лечение данных патологий направлено в основном на восстановление прямых отношений между ЦНС и периферией. А восстановление обратной связи между периферической и центральной нервной системами — задача, решаемая преимущественно с помощью физиотерапевтических процедур, массажа, лечебной физкультуры. Наличие такого постоянного «тренера» дома и в повседневной жизни существенно увеличивает реабилитационный эффект [3++].

Основные задачи проекта включают в себя:

1. Выявление распространенности верхнего вялого паралича среди пациентов с НМЗ:

Распространенность заболеваний, при которых экзоскелет «ЭКЗАР-34» может использоваться для ортезирования по данным литературы (составлено авторами*).

	Патология	Распространенность
1	Артрогрипоз	33 на 100 000
2	Боковой амиотрофический склероз (БАС)	1-2 на 100 000
3	Врожденные миопатии	6 на 100 000
4	Синдром Гийена-Барре (СГБ)	1-2 на 100 000
5	Детский церебральный паралич	250 на 100 000
6	Дистрофическая дисплазия	1 на 100 000
7	Миотоническая дистрофия (МД)	12 на 100 000
8	Семейный периодический паралич	2 на 100 000
9	Плечевая плексопатия	2 на 100 000
10	Синдром Ларсена	1 на 100 000
11	Синдром Элерса — Данлоса	24 на 100 000
12	Спинально-мышечная атрофия	10 на 100 000
13	Болезнь Шарко — Мари — Тута	40 на 100 000
14	Невосстановимые повреждения вращательной манжеты плеча.	3 723 на 100 000

	Патология	Распространенность
15	Подготовка к операциям по восстановлению нервов и функции мышц (миотено-пластика, невролиз, пластика нервов) и использование в послеоперационном периоде	Статистика отсутствует.
16	Восстановление утраченных функций верхних конечностей после инсульта головного мозга с гемипарезом и монопарезом верхней конечности.	309 на 100 000
17	Последствия черепно-мозговых травм с наличием гемипареза и монопареза верхних конечностей	1776 на 100 000
18	Последствия после нейрохирургических операций по удалению опухолей головного мозга и абсцессов мозга с наличием гемипареза и монопареза верхних конечностей	Статистика отсутствует.
19	Последствия воспалительных болезней центральной нервной системы	Статистика отсутствует.
20	Полинейропатия	1000 на 100 000
	Итого:	7193 на 100 000 или 10 464 240 случаев или 7,2 % от общей численности населения

***Потребность в экзоскелете верхней конечности «ЭКЗАР-34» из анализа заболеваемости. Воробьев А.А., Андриющенко Ф.А., Вольнец И.В., Зозуля Е.Ю., Хубутя Б.Н., Горелик И.М.**

2. Разработка показаний для применения экзоскелета «ЭКЗАР-34» в данной целевой группе [4].
3. Предложить комплексный метод реабилитации, включающий в себя применение экзоскелета «ЭКЗАР-34», медикаментозную терапию, комплекс упражнений лечебной физкультуры [6-13].
4. Провести практическую апробацию предлагаемой методики, рассмотреть возможность масштабирования проекта в рамках страны [6-13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Актуальность и потребность предлагаемой методика высока.
2. Разрабатываемая методика позволит повысить автономность пациентов с НМЗ, как в аспекте самообслуживание, так в сфере трудоустройства/самозанятости, профилактировать патологическое прогрессирующее перестройки мышечно-скелетной системы, улучшит эмоционально-психологическое состояние, что в совокупности позволяет прогнозировать улучшение качества жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Deenen JC, Horlings CG, Verschuuren JJ, Verbeek AL, van Engelen BG. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. J Neuromuscul Dis. 2015;2(1):73-85. PMID: 28198707.

2. Воробьев А.А., Андрющенко Ф.А., Соболева С.Ю., Князев Сергей Александрович, Соболев А.В., Тажибов А.А. Экзоскелет «Экзар»: Оценка маркетингового потенциала // Вестник ВолГМУ. 2016. №2 (58).
3. А.А. Воробьев, Ф.А. Андрющенко, О.А. Пономарева, И.О. Соловьева, П.С. Кривоножкина Разработка и клиническая апробация пассивного экзоскелета верхних конечностей «ЭКЗАР» // Современ. технол. Мед. 2016. №2.
4. Воробьев А.А., Андрющенко Ф.А., Засыпкина О.А., Кривоножкина П.С. К методике определения анатомически зависимых параметров экзоскелета верхней конечности Экзар // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2015. №1.
5. Капанджи А.И. Верхняя конечность. Физиология суставов. М: Эксмо; 2014; 368 с. Kapandzhi A.I. Verkhnyaya konechnost'. Fiziologiya sustavov [The upper limb. The physiology of the joints]. Moscow: Eksmo; 2014; 368 p
6. The first results of the development and implementation of the upper extremity exoskeleton «EXAR» AIP Conf. Proc. 1688, 020002 (2015); <http://dx.doi.org/10.1063/1.4935993>
7. NEW OPERATIONAL TECHNOLOGIES (NEWOT'2015): Proceedings of the 5th International Scientific Conference «New Operational Technologies» Conference date: 29–30 September 2015 Location: Tomsk, Russia A. A. Vorobiev, P.S. Krivonozhkina, O. A. Zasypkina, F. A. Andrewshenko
8. The clinical aspects of the upper extremity exoskeleton «EXAR» use AIP Conf. Proc. 1688, 030038 (2015); <http://dx.doi.org/10.1063/1.4936033>
9. Первые результаты разработки и клинического внедрения пассивного экзоскелета верхних конечностей «ЭКЗАР» Оренбургский медицинский вестник 2016, том IV, № 4, с. 39-46 Воробьев А.А. Андрющенко Ф.А. Пономарева (Засыпкина) О.А.
10. Первый опыт использования экзоскелета ЭКЗАР при болезни двигательного нейрона. Волгоградский научный медицинский журнал 2017, №1, с. 38-42 Воробьев А.А. Андрющенко Ф.А., Курушина О.В., Агаркова О.И.
11. Первый опыт использования экзоскелета «ЭКЗАР» при спинальной амиотрофии Верднига-Гофмана Волгоградский научный медицинский журнал 2017, №2, с. 40-44 <https://elibrary.ru/item.asp?id=29898082> Воробьев А.А., Андрющенко Ф.А., Курушина О.В., Агаркова О.И.
12. Первый опыт использования экзоскелета «ЭКЗАР» при акушерском параличе Дюшена Эрбо у детей. Волгоградский научный медицинский журнал 2018, №2, с 43-47 Воробьев А.А., Андрющенко Ф.А., Агаркова О.И.
13. Возможности лечения боли у пациентов с периферическими пара- и монопарезами верхних конечностей с помощью экзоскелета «ЭКЗАР» Российский журнал боли. 2018 № 2 (56). С. 245-246. Воробьев А.А. Курушина О.В., Агаркова О.И.

МЕТОД ВНУТРИПУЗЫРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ МОЧЕТОЧНИКА ПРИ ПНЕВМОВЕЗИКОСКОПИЧЕСКОЙ РЕИМПЛАНТАЦИИ МЕГАУРЕТЕРА У ДЕТЕЙ

Организация: НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Проектная команда: Галицкая Д.А.¹, Рудин Ю.Э.²

- 1. Младший научный сотрудник группы детской урологии, аспирант*
- 2. Профессор, доктор медицинских наук, зав.отделом детской урологии*

ВВЕДЕНИЕ

Главный вектор в развитии всех направлений современной хирургии — замещение стандартных открытых операций малоинвазивными эндовидеохирургическими. Последние десятилетия в практику детского уролога наряду с лапароскопическим активно внедряется пневмозикоскопический доступ (1-12). Изначально пневмозикоскопия применялась преимущественно для коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) (1-12). В дальнейшем, метод расширил границы своего применения и стал активно использоваться при других заболеваниях, таких как: обструктивный мегауретер — для реимплантации мочеточника (10,12-16), уретероцеле — для его иссечения (3,13,17), дивертикул мочевого пузыря — для его удаления (18-20), камни мочевого пузыря — для их удаления (2), недержание мочи — для проведения пластики шейки мочевого пузыря (21-22). Однако, внутрипузырный доступ довольно редко используют при обструктивном мегауретере со значительным расширением мочеточника. Малое внутреннее пространство детрузора затрудняет моделирование мочеточника, для этого его выводят наружу через порт троакара/ уретры (у девочек) и открыто выполняют этап обуживания мегауретера (12-16,18) либо дополнительно используют лапароскопический доступ (23-25).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые в отечественной практике, на большом клиническом материале из одного центра на статистически значимой выборке изучено эндовидеохирургическое лечение пороков развития мочевыделительной системы у детей с использованием пневмозикоскопического доступа.

Впервые разработана методика внутрипузырного моделирования мочеточника при пневмозикоскопическом доступе для лечения детей с мегауретером.

Доказана возможность комплексного эндовидеохирургического лечения мегауретера у детей с удвоением мочевых путей, уретероцеле и дивертикулом мочевого пузыря.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Улучшить результаты пневмозикоскопической реимплантации мегауретера у детей.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить оптимальный подход к выполнению надежного метода установки троакаров и их фиксации при выполнении пневмозикоскопического доступа.

Разработать метод внутрипузырного метода моделирования мочеточника при мегауретере.

Определить показания и противопоказания для внутрипузырного метода моделирования мочеточника при мегауретере.

- Проанализировать использование продленного дренирования верхних мочевых путей наружными стентами при пневмозикоскопической реимплантации мочеточников.
- Оценить эффективность использования пневмозикоскопического доступа при сочетанной патологии мочевого пузыря и верхних мочевых путей.
- Провести оценку результатов лечения, выявить причины осложнений и определить меры профилактики при использовании пневмозикоскопического доступа для лечения пороков развития мочевыделительной системы у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании рассмотрено 70 детей с заболеваниями уретеровезикального сегмента. 15 пациентов с обструктивным мегауретером, требующим его моделирование.

Характеристика детей: реимплантация мочеточника с внутрипузырным моделированием мочеточника и без него. Тип мегауретера: первичный, приобретенный (мегауретер после эндопластики устья мочеточника объемобразующим веществом для коррекции пузырно-мочеточниковым рефлюкса 3-5 ст). Сторона поражения уретеровезикального сегмента: одностороннее, двустороннее. Поражения уретеровезикального сегмента изолированное или сочетанное (с иссечением уретероцеле; с иссечением дивертикула мочевого пузыря; при удвоении ВМП)

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

Оперативное вмешательство во всех случаях проводили под эндотрахеальным наркозом в положении ребенка на спине с валиком под ягодицами и разведенными нижними конечностями. Операцию начинали с тугого заполнения мочевого пузыря физиологическим раствором. В пузырь вводили цистоскоп с 30-градусной оптикой, под визуальным контролем длинной круглой иглой накладывали лигатуры (см. рисунок 1 В,С,Д), фиксирующие мочевой пузырь к передней брюшной стенке (см. рисунок 1 Н), первые две — на середине расстояния между пупком и лонным сочленением (см. рисунок 1 А, Г).

А — схема точек фиксации мочевого пузыря к передней брюшной стенке для установки троакаров. В-Г — этапы наложения фиксирующих лигатур для лучшей фиксации троакаров. Г — схема расположения троакаров: по средней линии, в центре между пупком и лонными костями — троакар для оптики 5 мм; справа и слева, в подвздошной области — два рабочих троакара 3 мм. Н — схема установки троакара между двумя лигатурами, фиксирующими пузырь к передней брюшной стенке (под визуальным контролем цистоскопа)

Использовали лигатуры 1 или 0 викрил на большой круглой игле. Троакар 5 мм (для оптики) вводили между двумя лигатурами и фиксировали к ним (см. рисунок 1 Е-Н) для предотвращения смещения и выхода троакара из мочевого пузыря во время манипуляций,

введения и извлечения оптики. Другие лигатуры накладывали в подвздошных областях, где устанавливали 3-мм троакары для инструментов. Физиологический раствор удаляли из пузыря и вводили углекислый газ с максимальным давлением 10–12 мм рт.ст. Затем цистоскоп извлекали. Пневмовезикоскопическая кросс-тригональная реимплантация мочеточников по Коэну была выполнена всем пациентам. В 15 случаях, при мегауретере с шириной мочеточника более 2 см, выполнялся этап внутрипузырного обуживания мочеточника, по запатентованной нами методики (патент № 2724870 от 25.02.2020 «Способ эндовидеохирургического моделирования мочеточника при пневмовезикоскопической реимплантации у детей с мегауретером») (26).

Реимплантацию мочеточника детям с обструктивным мегауретером начинают с наложения фиксирующей лигатуры на область устья мочеточника без интубации устья катетером. Используют викрил 4/0. Лигатура помогает выделять мочеточник и служит ориентиром в случае ускользания мочеточника в паравезикальное пространство (при повторных операциях и коротком мочеточнике). Подтягивают лигатуру зажимом, и коагуляционным крючком выделяют устье окаймляющим разрезом. Мочеточник постепенно мобилизуют с последовательной коагуляцией сосудов на протяжении 6–7 см.

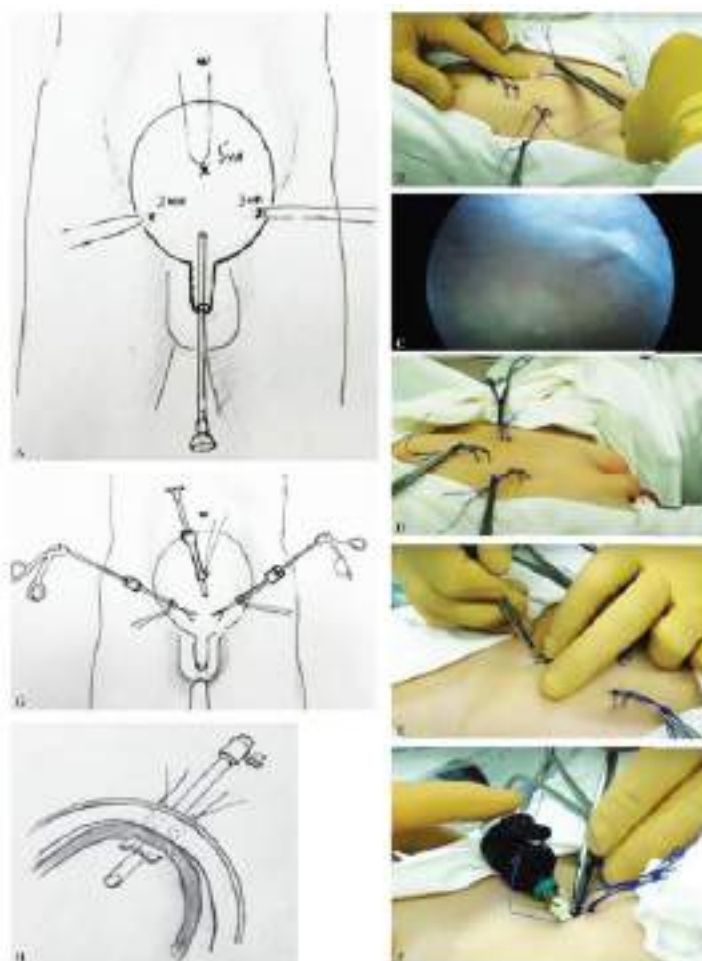


Рисунок 1 — Техника выполнения пневмовезикоскопического доступа



Рисунок 2 — Техника фиксации мобилизованного расширенного мочеточника лигатурной петлей к стенке в области шейки мочевого пузыря с помощью иглы Туохи

А- схема введения петли на игле. В-Ф- этапы введения иглы и укладывания мегауретера в петлю для фиксации к стенке мочевого пузыря

Далее начинают моделирование (обуживание, плицирование мочеточника) в случае его значительного (более 25 мм) расширения. Для стабилизации (фиксации) мочеточника снаружи в область шейки мочевого пузыря вводят иглу с изгибом на конце (например, Тахуоки) (см. рисунок 2 А, В, С), в просвете иглы и снаружи от нее оставляют лигатуру из монофиламентного материала (например, Prolene 3/0), в созданную петлю из лигатуры укладывают конец выделенного мочеточника (см. рисунок 2 D, E, F).



Рисунок 3 — Техника фиксации к стенке мочевого пузыря и обуживания (пликации) расширенного мочеточника непрерывным швом (методика Старр)

А- схема фиксации и обуживания мочеточника. В-Е — этапы операции по обуживанию мочеточника непрерывным швом

Лигатуру подтягивают и фиксируют мочеточник в максимально вытянутом из запузырного пространства положении (см. рисунок 3 А, В). Далее непрерывным плицирующим

(обуживающим) швом викрилом 4/0 выполняют моделирование мочеточника, уменьшая его диаметр в 2 раза на протяжении 5 см (см. рисунок 3 С, D, E). Затем на мочеточник, максимально выведенный из паравезикального пространства в мочевой пузырь, накладывают фиксирующий шов со стенкой мочевого пузыря, чтобы предотвратить возвращение мочеточника в запузырное пространство. Далее формируют подслизистый тоннель длиной 4–5 см в горизонтальном направлении над контралатеральным устьем (см. рисунок 4 А).

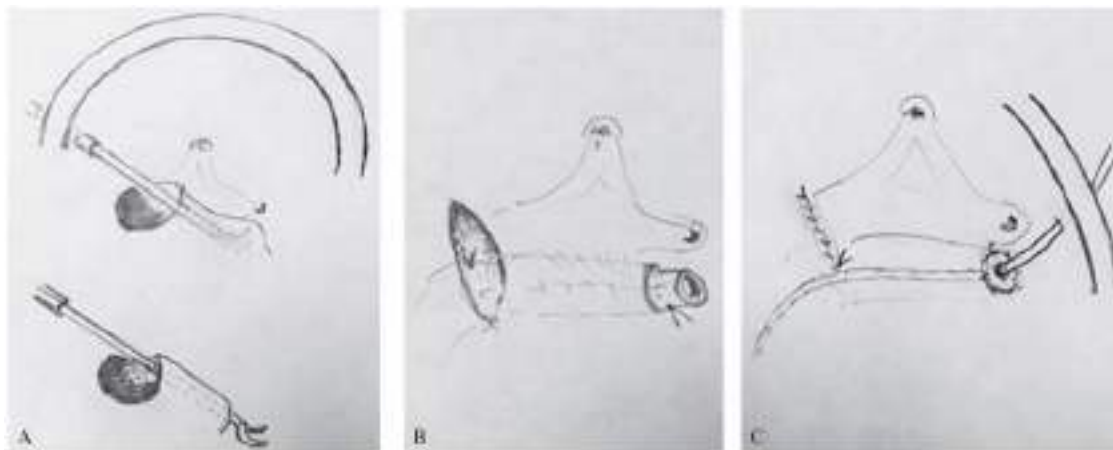


Рисунок 4 — Схема создания антирефлюксного механизма (операция Козна)

А — транстригональная мобилизация слизистой мочевого пузыря в горизонтальном направлении над устьем контралатерального мочеточника. В — мочеточник проведен в подслизистом тоннеле, фиксирован к детрузору в области старого расположения устья и в области вновь сформированного. С — формирование устья непрерывным швом викрил 5/0, почка дренирована наружным стентом, проведенным по струне до лоханки. Наружный стент фиксирован нитью к коже.

Выделенный мочеточник проводят в подслизистом тоннеле (см. рисунок 4 В). Следующим этапом выполняют резекцию устья мочеточника, удаляя диспластичные ткани суженного сегмента. Мочеточник дополнительно фиксируют узловым швом (викрил 4/0) к стенке мочевого пузыря в области формирования нового устья. Слизистую мочеточника и мочевого пузыря соединяют непрерывным швом (викрил 5/0) (см. рисунок 4 С). Мочеточник и почку дренируют наружным J-стентом, который устанавливают по струне, используя пункционную иглу, подведенную к устью, введенную в мочевой пузырь через дополнительный прокол. Рану мочевого пузыря в области выделения устья ушивают узловым швом 4/0 викрил. Слизистую мочевого пузыря соединяют непрерывным швом викрил 5/0. Операцию заканчивают установкой уретрального катетера и извлечением троакаров. Накладывают давящую повязку на мочевой пузырь и стягивающие пластырные повязки на область разрезов. В связи с необходимостью разгрузки мочевого пузыря уретральный катетер удаляют на 3–4-й день. Детей выписывают на 5-е сутки.

В случае удаления дивертикула мочевого пузыря выполняли поиск устья мочеточника в дивертикуле, выделяли мочеточник окаймляющим разрезом на протяжении 5–6 см. Рассекали слизистую мочевого пузыря по краю отверстия дивертикула, затем ткань дивертикула выводили в просвет пузыря, брали верхушку выпячивания на держалку (викрил 3/0), введенную в мочевой пузырь снаружи через прокол стенки. Далее иссекали стенки дивертикула, сохраняя целостность мочеточника. Реимплантацию выполняли с созданием подслизистого туннеля. Отверстие дивертикула ушивали двумя рядами узловых рассасывающихся швов на мышцы мочевого пузыря. Дивертикул из пузыря удаляли частями, чтобы не травмировать

уретру и не расширять отверстия троакаров в мочевом пузыре. Больные дивертикулом требовали длительного медикаментозного лечения нейрогенных дисфункций мочевого пузыря и нарушений опорожнения детрузора, чаще связанных со спазмом наружного сфинктера. Контрольное обследование (анализ мочи, УЗИ) проводили через 1, 3, 6, мес. после операции. Микционную цистоуретрографию выполняли через 6 мес

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты. Среднее время операции составило 142 (83–235) мин. Причины увеличения продолжительности операции: двустороннее вмешательство на мочеточниках; потребность в обуживании мегауретера; трудности выделения мочеточника из-за наличия объемобразующего вещества (после 2–3 инъекций) после коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса; сочетание реимплантации с иссечением дивертикула мочевого пузыря или уретероцеле. Конверсия потребовалась одному ребенку из-за потери визуализирующего троакара в первый год внедрения пневмовезикоскопического доступа, вмешательство было завершено открытой реимплантацией мочеточника. Осложнений, связанных с повторной обструкцией уретеровезикального сегмента или с инфекцией мочевыводящих путей в послеоперационном периоде, мы не наблюдали, поскольку все больные выписывались с наружным мочеточниковым катетером, который удалили через 1 мес. После вмешательства. Эпизодов длительной гематурии, которая часто сопровождает открытые реимплантации мочеточника, не было. Уретральный катетер извлекали на 3–4-е сутки. Число эпизодов послеоперационного обезболивания больных с 9–12 раз (за весь послеоперационный период) при открытых операциях сократилось до 4–6 раз при использовании пневмовезикоскопического доступа. Продолжительность пребывания в клинике составила 5–7 дней, в среднем 5,41 дня, вместо 7–9 дней (в среднем 7,8 дня) при открытых вмешательствах. Отдаленные результаты пневмовезикоскопической реимплантации мочеточников с внутривезикальным обуживанием (плицированием) или без такового оценивали по результатам УЗИ, которое проводилось через 1, 3, 6 и 12 мес. после операции. У всех больных отмечено уменьшение размеров чашечно-лоханочной системы и мочеточника. По данным микционной цистографии, рефлюкс был обнаружен у 3 из 70 пациентов: двух детей с ПМР, одного из них с ПМР после открытой реимплантации мочеточника по Политано–Леадбеттеру и коротким мочеточником, одного пациента с обструктивным мегауретером и обуживанием мочеточника. Во всех трех случаях была выполнена успешная эндоскопическая коррекция ПМР с введением объемобразующего вещества. В целом эффективность реимплантации мочеточника при лечении ПМР 3–5-й степеней составила 91%, эффективность лечения обструктивного мегауретера — 96%.

Результаты работы успешно опубликованы в ведущем европейском научном журнале *Journal of Pediatric Urology* в 2021 г (27).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило высокую эффективность пневмовезикоскопического доступа при лечении мегауретера и в сочетании с дивертикулом мочевого пузыря, уретероцеле и полном удвоении верхних мочевых путей. Несмотря на трудоемкость и определенную техническую сложность, пневмовезикоскопическая кросс-тригональная реимплантация мочеточников с внутривезикальным обуживанием мочеточника — эффективный и безопасный метод хирургического лечения. Послеоперационный период характеризуется малым числом осложнений, коротким сроком пребывания в клинике и отличным косметическим эффектом.

Применение обуживания мочеточника снизило количество пузырно-мочеточникового рефлюкса в послеоперационном периоде, по сравнению с данными литературы, с 30 % (по данным литературы) до 2%. Реимплантация мочеточников единым блоком при полном удвоении верхних мочевых путей (с мегауретером и ПМР) в послеоперационном периоде не отмечалось дальнейшего снижения функции почки. По данным УЗИ через 1-3-6мес. у всех больных отмечалось постепенное уменьшение размеров ЧЛС и мочеточника.

Предложенный нами метод внутривезикулярной фиксации мочеточника к стенке мочевого пузыря в области шейки для упрощения этапа обуживания позволяет упростить, ускорить и сделать возможным данный вид хирургического вмешательства.

Результаты данного исследования могут применяться во всех лечебных учреждениях практического здравоохранения, имеющих опыт эндовидеохирургических вмешательств, и необходимое оборудование. Кроме того, результаты работы могут быть использованы страховыми медицинскими организациями и органами управления здравоохранения, как новый метод оказания высокотехнологичной помощи, для выбора приоритетных направлений в финансировании лечения детей с пороками развития мочевыделительной системы у детей.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Yeung C.K., Sihoe J.D.Y., Borzi P.A. Endoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation under carbon dioxide bladder insufflation: a novel technique. *J Endourol.* 2005;19(3):295–299. Doi: 10.1089/end.2005.19.295.
2. Steyaert H., Valla J.S. Minimally invasive urologic surgery in children: an overview of what can be done. *Eur J Pediatr Surg.* 2005;15(5):307–313. Doi: 10.1055/s-2005-865805.
3. Valla J.S., Steyaert H., Griffin S.J., Lauron J., Fragoso A.C., Arnaud P., et al. Transvesicoscopic Cohen ureteric reimplantation for vesicoureteral reflux in children: a single-centre 5-year experience. *J Pediatr Urol.* 2009;5(6):466–471. Doi: 10.1016/j.jpuro.2009.03.012
4. Yeung C.K. Endoscopic Cross-trigonal Ureteric Reimplantation Under Carbon Dioxide Pneumovesicum. In: Bax KMA, Georgeson K.E., Rothenberg S.S., Valla J.S., Yeung C.K., editors. *Endoscopic Surgery in Infants and Children.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2008; p. 729–735.
5. Valla J.S. Transvesicoscopic Cohen Ureteric Reimplantation for Vesico-Ureteral Reflux in Children. In: Godbole PP, editor. *Pediatric Endourology Techniques.* London: Springer; 2007; p. 39–46.
6. Canon S.J, Jayanthi V.R, Patel A.S. Vesicoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation: a minimally invasive option for repair of vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2007 Jul;178(1):269–73; discussion 273 <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.059>.
7. Marte A, Sabatino MD, Borrelli M, Nino F, Prezioso M, Pintozzi L, Parmeggiani P. Pneumovesicoscopic correction of primary vesicoureteral reflux (VUR) in children. Our experience. *Eur J Pediatr Surg.* 2010;20(6):366-70. doi: 10.1055/s-0030-1262799. Epub 2010 Oct 15 doi: 10.1055/s-0030-1262799.
8. Chung M.S., Han S.W., Jung H.J., Im Y.J., Han H.H., Na J.C., et al. Transvesicoscopic ureteral reimplantation in children with bilateral vesicoureteral reflux: surgical technique and results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012;22(3):295–300. Doi: 10.1089/lap.2011.0318.
9. Lau C.T., Lan L.C.L., Wong K.K.Y., Tam P.K.H. Pneumovesical Ureteric Reimplantation in Pediatric Patients: An Intermediate Term Result. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27(2):203–205. Doi: 10.1089/lap.2016.0236.

10. Vrublevskij A.S., Poddubnyj I.V. Jendovideohirurgicheskie vmeshatel'stva pri patologii puzyrno-mochetochnikovogo soust'ja u detej. *Detskaja Hirurgija*. 2017;21(1):38–41. Russian (Врублевский А.С., Поддубный И.В. Эндовидеохирургические вмешательства при патологии пузырно-мочеточникового соустья у детей. *Детская Хирургия*. 2017;21(1):38–41).
11. Goremykin I.V., Dolgov B.V., Luk'janenko E.A. Tehnika Vypolnenija Pnevmovezikoskopicheskoj Reimplantacii Mochetochnika Po Metodu Cohen U Detej. *Rossijskij Vestnik Detskoj Hirurgii, Anesteziologii I Reanimatologii*. 2011;(4):79–83. Russian (Горемыкин И.В., Долгов Б.В., Лукьяненко Е.А. Техника Выполнения Пневмозикоскопической Реимплантации Мочеточника По Методу Cohen У Детей. *Российский Вестник Детской Хирургии, Анестезиологии И Реаниматологии*. 2011;(4):79–83).
12. Shmyrov O.S., Vrublevskij S.G., Vrublevskaia E.N., Vrublevskij A.S. Jendohirurgicheskie vmeshatel'stva v korrekcii patologii ureterovezikal'nogo segmenta u detej. *Detskaja hir.* 2014;4(18):25–28. Russian (Шмыров О.С., Врублевский С.Г., Врублевская Е.Н., Врублевский А.С. Эндоксирургические вмешательства в коррекции патологии уретеро-везикального сегмента у детей. *Детская хир.* 2014;4(18):25–28).
13. Pirogov A.V., Sizonov V.V. Sravnitel'nyj analiz jeffektivnosti reimplantacii mochetochnikov pri puzyrno-mochetochnikovom refljukse i obstrukcii ureterovezikal'nogo segmenta s ispol'zovaniem vezikoskopicheskogo dostupa u detej. *Vestnik Urologii*. 2017;5(4):47–57. Russian (Пирогов А.В., Сизонов В.В. Сравнительный анализ эффективности реимплантации мочеточников при пузырно-мочеточниковом рефлюксе и обструкции уретеро-везикального сегмента с использованием везикоскопического доступа у детей. *Вестник Урологии*. 2017;5(4):47–57. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-4-47-57>)
14. Bi Y., Sun Y. Laparoscopic pneumovesical ureteral tapering and reimplantation for megaureter. *J Pediatr Surg*. 2012;47(12):2285–2288. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.09.020.
15. Jayanthi V, Patel A. Vesicoscopic ureteral reimplantation: a minimally invasive technique for the definitive repair of vesicoureteral reflux. *Adv Urol*. 2008;2008:973616. Doi:10.1155/2008/973616
16. Liu X., Liu J.H., Zhang D.Y., Hua Y., Lin T., Wei G.H., He D.W. Retrospective study to determine the short-term outcomes of a modified pneumovesical Glenn-Anderson procedure for treating primary obstructing megaureter. *J. Pediatr. Urol*. 2015;11(5):266. e1–6. Doi: 10.1016/j.jpuro.2015.03.020
17. Yeung C.K., Chowdhary S.K., Sihoe J.D. Complicated Ureteroceles with Non-functioning Renal Moieties in Duplex Kidneys: One-stage Radical Laparoscopic Treatment. In: Bax K.M.A., Georgeson K.E., Rothenberg S.S., Valla J-S, Yeung C.K., editors. *Endoscopic Surgery in Infants and Children*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008; p. 693–699.
18. Antonio Marte. Vesicoscopy Technique and Applications in Children: Our Experience. *Surgery Curr Res* 2014, 4:3 doi: 10.4172/2161-1076.1000176
19. Kagancov I.M., Sizonov V.V., Dubrov V.I., Bondarenko S.G., Shmyrov O.S., Akramov N.R., Pirogov A.V., Kulaev A.V., Svarich V.G. Pnevmovezikoskopicheskaja divertikuljektomija u detej: mezhdunarodnoe mul'ticentrovoe issledovanie. Jeksperimental'naja i klinicheskaja Urologija. 2019;(4):134–138. Russian (Каганцов И.М., Сизонов В.В., Дубров В.И., Бондаренко С.Г., Шмыров О.С., Акрамов Н.Р., Пирогов А.В., Кулаев А.В., Сварич В.Г. Пневмозикоскопическая дивертикулэктомия у детей: международное мультицентровое исследование. *Экспериментальная и клиническая Урология*. 2019;(4):134–138).

20. Badawy H., Eid A., Hassouna M., Elkarim A.A., Elsalmy S. Pneumovesicoscopic diverticulectomy in children and adolescents: is open surgery still indicated? *J Pediatr Urol.* 2008;4(2):146–149. Doi: 10.1016/j.jpuro.2007.09.001.
21. Chrzan R., Klijn A.J., Dik P., Tom P.V.M. de Jong: Preliminary results of a new vesicoscopic technique for bladder neck repair in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010;20:293–296. Doi: 10.1089/lap.2009.0185.
22. Chrzan R., Dik P., Klijn A., Kuijper C., Heijkant M., Tom P.V.M. de Jong, Vesicoscopic Bladder Neck Procedure in Children: What We Have Learned from the First Series. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*, Volume 23, Number 9, 2013 ^a Mary Ann Liebert, Inc. Doi: 10.1089/lap.2013.0016.
23. Lopez M., Gander R., Royo G., Varlet F., Asensio M. Laparoscopic-Assisted Extravesical Ureteral Reimplantation and Extracorporeal Ureteral Tapering Repair for Primary Obstructive Megaureter in Children. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2017;27(8):851–857. Doi: 10.1089/lap.2016.0456.
24. Gander R., Asensio M., Royo G.F., López M. Laparoscopic extravesical ureteral reimplantation for correction of primary and secondary megaureters: Preliminary report of a new simplified technique. *J. Pediatr. Surg.* 2020;55(3):564–569. Doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.05.028.
25. S. Landa-Juárez A., Guerra-Rivas R., Salgado-Sangri A. M., CastilloFernandez H. de la Cruz-Yañez, Garcia-Hernandez C. «Plastiaureterovesical laparoscópica para el tratamiento del megauréter», *Cir. Cir.*, т. 85, вып. 3, с. 196–200, май 2017, Doi:10.1016/j.circir.016.08.003.
26. Ходырева Л.А., Оценка эффективности ударно-волновой терапии пациентов с тазовой болью методом гармонического анализа пенильного биоимпеданса / Л. А. Ходырева, А. А. Дударева, И. С. Мудрая [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2013. — Т. 155, № 2. — С. 259-264. — EDN PUTAAZ
27. Пат. № RU 2 724 870 С2 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 (2006.01) Способ эндовидеохирургического моделирования мочеточника при пневмовезиоксепической реимплантации у детей с мегауретером / Рудин Ю.Э., Галицкая Д.А.; заявитель и патентообладатель Москва. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России). № 2724 870 С2; заявл. 25.02.2020; опубл. 25.06.2020 Бюл. № 18, 16 с
28. Rudin Y.E, Marukhnenko D.V, Galitskaya D.A, Aliev J.K, Lagutin G.V, Vardak A.B. Pneumovesicoscopic ureteral reimplantation with intravesical tailoring of obstructive megaureter in pediatric patient. *J Pediatr Urol.* 2022 Apr;18(2): 224.e1-224.e8. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.12.004. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34991990.

НОВАЯ НЕИНВАЗИВНАЯ ОПТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ «ВАЗОТЕСТ» ДЛЯ ДИНАМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ЗА СОСТОЯНИЕМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Организация: ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Проектная команда: Глазкова П.А.¹, Глазков А.А.², Красулина К.А.³, Лапитан Д.Г.⁴

1. Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

2. Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

3. Старший лаборант лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

4. Кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-физических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

ВВЕДЕНИЕ

По данным Международной федерации диабета около 537 млн взрослых людей 20-79 лет в мире страдают СД. При этом он обуславливает 10,7% общей смертности среди лиц в указанном возрасте. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания — основная причина летальности пациентов с СД [1]. СД является одним из основных факторов, влияющих на раннее развитие и быстрое прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Большая часть осложнений СД связана с нарушением работы сердечно-сосудистой системы. При этом происходит поражение как крупных сосудов, так и мелких [3]. К первым относятся макроангиопатические осложнения: ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, заболевания артерий нижних конечностей. Поражение мелких сосудов при СД обуславливает развитие микроангиопатических осложнений: ретинопатии, являющейся основной причиной преждевременной слепоты у пациентов с СД 2 типа, и нефропатии, которая часто приводит к терминальной стадии почечной недостаточности, требующей диализа и трансплантации [4].

Сегодня известен широкий спектр инструментальных обследований, направленных на диагностику макроангиопатий и микроангиопатий [3]. Однако многие методы не подходят для скрининга, характеризуются высокой стоимостью и не являются повсеместно доступными. В настоящее время, оценка структуры крупных сосудов посредством коронарографии, УЗДС, МР- или КТ-ангиографии в большинстве случаев проводится при наличии симптомов заболевания. В данном случае у пациента с высокой вероятностью уже развились серьезные заболевания с возможной инвалидизацией. Кроме того, описано много случаев фатальных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда или инсульт, когда у пациентов не наблюдалось предшествующих симптомов или настораживающих признаков [5].

Основные методы диагностики микрососудистых осложнений сегодня — это офтальмоскопия с расширенным зрачком (диагностика диабетической ретинопатии) и оценка почечной функции (диагностика диабетической нефропатии). Следовательно, для оценки наличия микроангиопатических осложнений специалисты могут ориентироваться толь-

ко на два органа, в то время как при СД поражаются микрососуды всего тела. При этом осмотр глазного дна субъективен и требует высокой квалификации специалиста, а измерение креатинина и альбуминурии отражает функцию органа, по которой лишь косвенно можно судить о состоянии микрососудистого русла почек. Также в клинической практике применяется оценка перфузии тканей стопы у пациентов с СД, которая крайне важна для прогнозирования заживления язв и выбора тактики лечения у лиц с ишемией конечностей [6]. Наиболее широко применяемый метод оценки перфузии — измерение транскутанного напряжения кислорода ($TcPO_2$) [7]. Однако стоит отметить, что помимо ряда клинических ограничений (высокая вариабельность, зависимость от температуры окружающей среды, наличия отеков, небольшая площадь обследуемой такни и т.д.) измерение $TcPO_2$ ограничено также стоимостью оборудования, затратами на расходные материалы, длительностью исследования [6,8,9].

Поэтому существует потребность в объективном, количественном, неинвазивном методе, который позволит выявлять ранние системные сосудистые изменения и регистрировать их динамику.

Сегодня предлагается много неинвазивных методов оценки перфузии тканей у пациентов с СД (лазерная доплеровская флоуметрия, лазерная доплеровская визуализация, перфузионное давление кожи, 2D-визуализация перфузии, флюоресцентная ангиография и др.), однако ни один из этих методов не нашел широкого клинического применения [6,10,11].

Большинство разрабатываемых сегодня методов направлено на исследование какого-то одного параметра, характеризующего кровотоки (транскутанное напряжение кислорода в ткани, перфузия, жесткость сосудистой стенки и т.д.). Однако, как было сказано выше, СД приводит к сложным системным нарушениям разных сосудов. Поэтому важна разработка методик, позволяющих проводить комплексную оценку разных физиологических параметров, характеризующих макро- и микрогемодинамику. Этого можно добиться путем комбинации разных физических методов в рамках одного прибора с функцией интегральной оценки нескольких параметров гемодинамики.

Таким образом, цель проекта — разработка и апробация новой неинвазивной оптической технологии, позволяющей проводить комплексную оценку гемодинамики у пациентов с сахарным диабетом.

ОПИСАНИЕ ПРЕДЛАГАЕМОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Нашим коллективом была разработана новая неинвазивная оптическая технология «Вазотест», позволяющая комплексно оценивать состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД.

Технология «Вазотест» реализует в себе три неинвазивные оптические технологии:

1. Некогерентную оптическую флукуационную флоуметрию (НОФФ)
2. Фотоплетизмографию (ФПГ)
3. Осциллометрический метод (измерение артериального давления (АД))

Кроме того, прибор оснащен возможностью проведения функциональных тестов (тепловой и окклюзионный) в автоматическом режиме.

Новый метод некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ) был разработан членами научного коллектива, метод позволяет оценивать перфузию тканей [12–14]. В данном методе применяется анализ низкочастотных флукуаций (0–10 Гц) оптических сигналов, отраженных от тканей, изначально излучаемых некогерентным источником — светодиодом. В прототипе устройства используются три фотодиодных источника излучения, работающих в диапазоне длин волн 560–580 нм, и один кремниевый светодиод

в оптическом датчике. Метод позволяет оценивать перфузию в перфузионных единицах (ПЕ) [12–14]. Использование светодиодов делает методику потенциально дешевой и доступной.

Помимо метода НОФФ технология «Вазотест» реализует в себе известные и недорогие методы ФПГ и осциллометрический метод. Разработанный аппарат включает возможность автоматического проведения тепловой и окклюзионной проб, которые используются для оценки реактивности микрососудов и функционального состояния эндотелия. Для этого в конструкции прибора имеется манжета для создания окклюзии на конечности путем нагнетания давления и нагревательные элементы, встроенные в оптические датчики.

Комбинация НОФФ, ФПГ, осциллометрического метода позволяет в ходе короткого измерения в течение 12 минут получить широкий спектр физиологических параметров:

Системное систолическое и диастолическое АД, частота сердечных сокращений и пульсовое АД;

- Периферическое сосудистое сопротивление;
- Исходный тонус сосудов на руках и ногах;
- Скорость распространения пульсовой волн;
- Индекс жесткости артериальной стенки САVI;
- Перфузия тканей (на фоне теплового и/или окклюзионного воздействия).

Автоматический расчет интегрального «Диагностического критерия» на основании физиологических параметров

На настоящий момент разработан прототип диагностического прибора. Процедура измерения показана на рисунке 1. Прототип включает три датчика, которые крепятся на верхних и нижних конечностях, а также манжету тонометра. Весь алгоритм измерения занимает 12 минут.

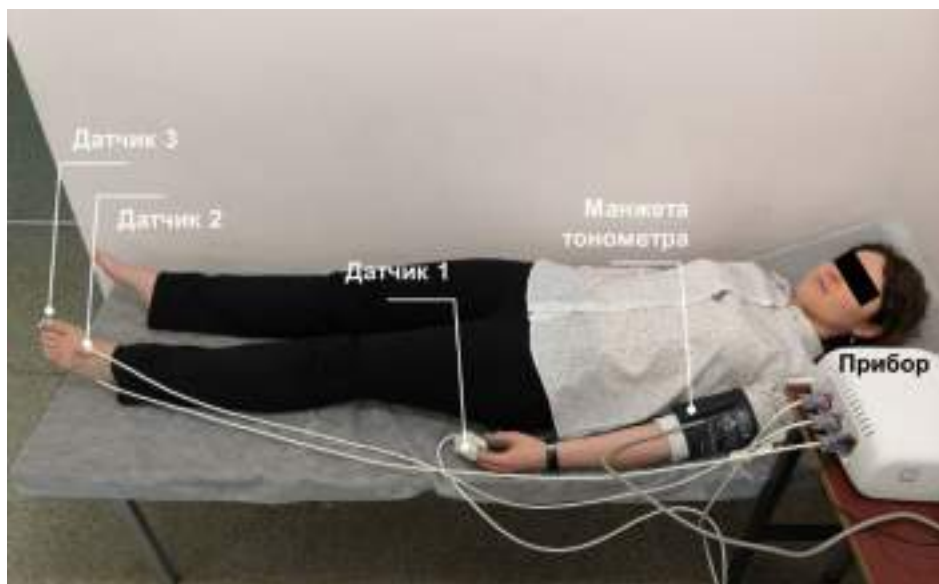


Рисунок 1 — Процедура измерения гемодинамики при помощи технологии «Вазотест»

Прототип прибора оснащен удобным и понятным интерфейсом. Помимо получения большого спектра параметров, характеризующих гемодинамику, аппарат демонстрирует результат исследования в виде «Диагностического критерия», который может варьировать в интервале от 0 до 20 и сопровождается цветовым обозначением: от зеленого при нор-

мальных показателей гемодинамики до красного при тяжелых нарушениях гемодинамики (рисунок 2).



Рисунок 2 — Диагностический критерий

АПРОБАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ «ВАЗОТЕСТ»

Технология прошла апробацию в рамках нескольких серий исследований, проведенных с участием пациентов с СД.

Технология показала высокий диагностический потенциал в выявлении диабет-ассоциированных осложнений нижних конечностей. При оценке нижних конечностей у пациентов с СД (n=108), было показано, что технология позволяет с чувствительностью 80% и специфичностью 88% выявлять конечности с гемодинамически значимыми стенозами (AUROC 0,885, ДИ: 0,817-0,953), а также с чувствительностью 86% и специфичностью 98% обнаруживать конечности с критической ишемией (AUROC 0,953, CI: 0,888-1,000). Кроме того, продемонстрировано, что показатели перфузии, оцененные с помощью новой технологии коррелируют с показателями транскутанного напряжения кислорода с высоким коэффициентом корреляции ($R_s = 0,75$; $p < 0,001$).

Была разработана балльная шкала оценки тяжести поражения сердечно-сосудистой системы, основанная на лабораторных и инструментальных обследованиях, используемых на сегодняшний день в клинической практике [15]. На 83 обследуемых, с разной тяжестью поражения сердечно-сосудистой системы было показано, что диагностический критерий, измеренный при помощи технологии «Вазотест» сильно коррелирует с результатами оценки тяжести поражения сердечно-сосудистой системы, оцененной при помощи балльной шкалы ($R_s = 0,75$; $p < 0,0001$).

Также результаты пилотного лонгитудинального исследования показали, что в 80% случаев наблюдается конгруэнтное изменение диагностического критерия и уровня гликированного гемоглобина ($p = 0,044$). Пациентам проводили коррекцию сахароснижающей терапии и наблюдали их в течение 3-х месяцев с контролем гликированного гемоглобина и показателей гемодинамики в начале (визит 1) и конце исследования (визит 2).

Таким образом, эти результаты показывают перспективность применения технологии для динамического наблюдения за состоянием гемодинамики у пациентов с СД. Они были апробированы на международных и всероссийских конференциях, таких как:

- VII Всероссийский молодежный научный форум «Наука будущего — наука молодых» (2022 г., Новосибирск; докладчик — Глазков А.А.)
- Annual international conference «Saratov fall meeting XXVI» (2022 г., Саратов; докладчик — Глазкова П.А.)

- IX (XXVIII) Национальный Диабетологический Конгресс с Международным участием «Сахарный диабет и ожирение. Неинфекционные Междисциплинарные пандемии XXI века» (2022 г., Москва; докладчик – Глазкова П.А.)
- Проект был удостоен серебряной медали на Международном форуме инноваторов IN'HUB (2022 г., Новосибирск; докладчик — Лапитан Д.Г.)

РАЗВИТИЕ ПРОЕКТА

На настоящий момент разработан функционирующий прототип нового диагностического прибора и проведена первичная апробация технологии.

Дальнейшее совершенствование технологии «Вазотест» проходит в рамках следующих грантов и проектов:

Грант РФ (Соглашение №21-75-00037 от 27.07.2021) «Комплексная оптическая технология для неинвазивного исследования периферической микрогемодинамики» — руководитель Лапитан Д.Г.

Грант Президента РФ (МК-4421.2022.3) «Разработка методики выявления нарушений кожной микроциркуляции, ассоциированных с диабетическими микроангиопатиями» — руководитель Глазков А.А.

НИР по государственному заданию Министерства Здравоохранения Московской области «Новые подходы к комплексной оценке параметров периферической гемодинамики в практике ведения пациентов с заболеваниями различной этиологии»

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана новая неинвазивная оптическая технология «Вазотест», позволяющая комплексно оценивать состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД.

Прибор позволяет проводить динамическую оценку состояния макро- и микрогемодинамики у пациентов с СД. Было показано, что новая технология позволяет с чувствительностью 80% и специфичностью 88% выявлять конечности с гемодинамически значимыми стенозами; а также с чувствительностью 86% и специфичностью 98% — с критической ишемией. Технология перспективна для применения в скрининговом выявлении заболеваний артерий нижних конечностей и оценке их тяжести. Кроме того, технология «Вазотест» позволяет комплексно оценивать большой спектр физиологических параметров, характеризующих сердечно-сосудистое состояние, и выявлять изменения показателей гемодинамики, которые происходят на фоне коррекции гликемии даже при коротком трехмесячном наблюдении.

Технология может стать простым и удобным скрининговым подходом для комбинированной оценки состояния гемодинамики (включая крупные сосуды и микрососудистое русло) и использоваться в любых медицинских учреждениях. Процедура измерения занимает 10-15 минут и позволяет получить комплексную информацию о состоянии сосудов у пациентов с СД. При этом, использование некогерентного источника света (светодиода) делает технологию потенциально дешевой и широкодоступной.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Morrish N.J. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // Diabetologia. — Diabetologia, 2001. — Vol. 44 Suppl 2. — P. S14–S21.

2. Strain W.D., Paldánus P.M. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation // *Cardiovasc. Diabetol.* — BioMed Central Ltd., 2018. — Vol. 17, № 1. — P. 1–10.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 10-й выпуск — М.; 2021. — 221 с.
4. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes—2021 // *Diabetes Care.* — American Diabetes Association Inc., 2021. — Vol. 44, № Supplement 1. — P. S151–S167.
5. Choi E.K. et al. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals // *J. Am. Coll. Cardiol.* — *J Am Coll Cardiol*, 2008. — Vol. 52, № 5. — P. 357–365.
6. Rogers R.K. et al. Assessment of foot perfusion: Overview of modalities, review of evidence, and identification of evidence gaps // *Vascular Medicine (United Kingdom).* — 2020. — Vol. 25, № 3. — P. 235–245.
7. Leenstra B. et al. Applicability of Transcutaneous Oxygen Tension Measurement in the Assessment of Chronic Limb-Threatening Ischemia // *Angiology.* — 2020. — Vol. 71, № 3. — P. 208–216.
8. Costanzo I. et al. A Noninvasive Miniaturized Transcutaneous Oxygen Monitor // *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.* — 2021. — Vol. 15, № 3. — P. 474–485.
9. Бондаренко О.Н. и др. Транскутанная оксиметрия в динамическом наблюдении за пациентами с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // *Сахарный диабет.* — 2013. Т.16, №1. — С. 33–42.
10. Forsythe R.O., Hinchliffe R.J. Assessment of foot perfusion in patients with a diabetic foot ulcer // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* — 2016. — Vol. 32 Suppl 1. — P. 232–238.
11. Bajwa A. et al. Assessment of tissue perfusion in the lower limb current methods and techniques under development // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* — 2014. — Vol. 7, № 5. — P. 836–843.
12. Lapitan D.G., Raznitsyn O.A. A Method and a Device Prototype for Noninvasive Measurements of Blood Perfusion in a Tissue // *Instruments Exp. Tech.* — 2018. — Vol. 61, № 5. — P. 745–750.
13. Lapitan D., Rogatkin D. Optical incoherent technique for noninvasive assessment of blood flow in tissues: Theoretical model and experimental study // *J. Biophotonics.* — John Wiley & Sons, Ltd, 2021. — Vol. 14, № 5. — P. e202000459.
14. Rogatkin D.A., Lapitan D.G., Persheyev S. Optical Non-invasive Flowmetry without Lasers and Coherent Light // *Proceedings of the 13th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies (BIOSTEC 2020).* — 2020. — P. 215–220.
15. Глазкова П.А. и др. Балльная оценка тяжести функционального поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* — 2021. — Т. 16, № 3. — С. 18–24.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ШОВНЫЙ МАТЕРИАЛ КАК ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

**Организация: ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава
России, СГТУ имени Гагарина Ю.А.**

**Проектная команда: Глухова И.В.¹, Злобина О.В.², Бугаева И.О.³, Пичхидзе С.Я.⁴,
Глухова А.В.⁵**

- 1. Студент ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского*
- 2. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского*
- 3. Доктор медицинских наук, заведующая кафедрой гистологии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского*
- 4. Доктор технических наук, старший научный сотрудник СГТУ имени Гагарина Ю.А.*
- 5. Заведующая отделом ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время тема импортозамещения стала еще более актуальной в медицине, поэтому разработка и исследование новых отечественных материалов для возможности их дальнейшего производства и реализации является приоритетным направлением в научной деятельности.

Для практической хирургии важной проблемой является развитие послеоперационных гнойных осложнений в области хирургического вмешательства [1,2]. При этом для военно-полевой хирургии данная тема стоит наиболее остро. Описанные осложнения приводят к увеличению продолжительности стационарного лечения, большому сроку нетрудоспособности граждан и повышению нагрузки на систему здравоохранения. В современном мире для решения указанной проблемы разработаны шовные материалы, покрытые антибиотиком или антисептиком: гентамицином, триклозаном, хлоргексидином и др. При этом антибактериальный эффект обеспечивается лишь только в зоне непосредственного контакта шовного материала с тканями. Разработанный нами материал обеспечивает большую площадь антибактериального действия, за счет наличия сорбирующего компонента.

РАЗРАБОТАННЫЙ ИННОВАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Мы разработали модифицированные хирургические шовные нити с антибактериальным покрытием для профилактики возникновения послеоперационных инфекционных осложнений раны. В отличие от существующих нитей, разработанный нами материал содержит сорбирующий компонент — гидроксипатит кальция, замещенный металлами, оказывающими антибактериальный эффект.

ОСНОВНОЙ КОМПОНЕНТ МАТЕРИАЛА

Гидроксиапатит кальция является основным неорганическим компонентом костной и зубной ткани человека и обладает специфическими физико-химическими свойствами. Данное вещество находит применение в самых различных областях медицины: от ортопедии и травматологии, где используется в качестве костнопластического материала, до косметологии, где применяется как препарат для контурной пластики, коррекции морщин и заполнения объема мягких тканей [3,4].

ОПИСАНИЕ ПРОЕКТА

Разработанный материал является достаточно актуальным в реализации, так как разработанная методика модификации шовного материала технологически реализуема и не требует постоянного применения дорогостоящих импортных технологий для производства, что важно при крупномасштабном серийном производстве материала.

ОСНОВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

Основная идея состояла в использовании в качестве сорбирующего компонента гидроксиапатит кальция, замещенный металлами. При этом гидроксиапатит сорбирует на себя патогенные микроорганизмы, а металлы, которыми был предварительно замещен гидроксиапатит кальция оказывают выраженное противомикробное действие, обеспечивая увеличение площади антибактериального эффекта и улучшению процессов регенерации ткани.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОЕКТА

Разработанный материал актуально применять при невозможности обеспечения достаточных условий стерильности, например, в военно-полевой хирургии, при опасности первичного и вторичного инфицирования раны, для профилактики возникновения инфекции в области хирургического вмешательства.

ПРОВЕДЕННЫЕ РАБОТЫ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА

Для реализации проекта нами была проведена разработка пропиточного состава и технологии модификации шовного материала. Изучали антибактериальную активность разработанного материала *in vitro* в отношении патогенных микроорганизмов [5]. После чего проводили предварительные токсико-гигиенические исследования, с определением индекса токсичности на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Саратовской области». Исследовали технические характеристики разработанного состава и соответствие ряда критериев стандартам ГОСТ. Далее проводили имплантацию разработанного материала лабораторным животным (крысам) в соответствии с рекомендациями этического комитета (ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского протокол №04 от 07.12.2021), Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным, соблюдением необходимых нормативных актов. После чего выполнялся забор материала, проводились морфологические исследования противовоспалительной и регенераторной активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате проведенных работ был разработан состав для модификации и технология синтеза. При изучении антибактериальной активности (рисунок 1) установлено, что в сравнении с не модифицированным шовным материалом шовный материал, модифицированный металл-замещенным гидроксипатитом кальция, обладает противомикробной активностью в отношении анаэробов.



Рисунок 1 — Исследование антибактериальной активности разработанного материала *in vitro*

Проведенные токсико-гигиенические исследования установили соответствие разработанного состава гигиеническому нормативу токсичности. Исследуемые технические характеристики от контрольных значений не отличались, изучаемые свойства нитей соответствовали нормам ГОСТ. При морфофункциональном изучении модифицированных нитей, отмечали снижение интенсивности воспалительных реакций. В эксперименте (рисунок 2) наблюдали ускорение процессов заживления раны, с более легким течением послеоперационного периода [6-8].



Импантированный шовный материал на 5 сут.

Рисунок 2 — Исследование *in vivo* модифицированного материала

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования установили наличие антимикробного потенциала у модифицированного шовного материала, предварительные токсико-гигиенические исследования подтвердили безопасность его применения. Полученные результаты, в связи с актуальностью применения разработанного материала в настоящее время, обуславливают необходимость проведения дальнейших доклинических и клинических исследований разработанного материала, получения регистрационного удостоверения на новое отечественное медицинское изделие, с дальнейшим внедрением в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Fernandez-Moure JS, Wes A, Kaplan LJ, Fischer JP. Actionable Risk Model for the Development of Surgical Site Infection after Emergency Surgery. *Surgical infections*. 2021; 22(2):168-173. DOI:10.1089/sur.2019.282.
2. Pulgar S, Mehra M, Quintana A. Epidemiology of Hospitalized Skin and Soft Tissue Infections in the US, 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008; 821 p.
3. Cardoso, G., Tondon, A., Maia, L., Cunha, M. R., Zavaglia, C., & Kaunas, R. R. In vivo approach of calcium deficient hydroxyapatite filler as bone induction factor. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 2019;(99): 999–1006. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.060>.
4. Moradi A, Shirazi A, David R. Nonsurgical Chin and Jawline Augmentation Using Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers. *Facial plastic surgery*. 2019; 35(2):140-148. DOI: 10.1055/s-0039-1683854.
5. Giske CG, Turnidge J, Cantón R, Kahlmeter G; EUCAST Steering Committee. Update from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Journal of Clinical Microbiology*. 2022;60(3): e0027621. DOI:10.1128/JCM.00276-21.
6. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA; American Society of Health-System Pharmacists (ASHP); Infectious Diseases Society of America (IDSA); Surgical Infection Society (SIS); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surgical infections (Larchmont)*. 2013;14(1):73-156. DOI: 10.1089/sur.2013.9999.
7. Hermsen ED, Hinze T, Sayles H, Sholtz L, Rupp ME. Incidence of surgical site infection associated with robotic surgery. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2010;31(8):822-827. DOI:10.1086/654006.
8. Reinbold J, Uhde AK, Müller I. Preventing Surgical Site Infections Using a Natural, Biodegradable, Antibacterial Coating on Surgical Sutures, *Molecules*. 2017;22(9):1570. DOI:10.3390/molecules22091570.

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МЕТАБОЛИЗМ КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ АГЕНТАМИ

**Организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации**

Проектная команда: Глушаков Р.И.¹, Белый Н.В.², Кокорина А.А.³, Товпеко Д.В.⁴

1. Начальник научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им С.М. Кирова, доктор медицинских наук

2. Врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории (военной хирургии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им С.М. Кирова

3. Научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (искусственных органов) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им С.М. Кирова

4. Младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (военной терапии) научно-исследовательского отдела (экспериментальной медицины) научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им С.М. Кирова

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования являются одной из сложнейших и наиболее актуальных проблем, затрагивающих не только систему здравоохранения, но и общество в целом. На сегодняшний день во многих странах, включая Россию, отмечается неуклонный рост числа онкологических заболеваний [1–4]. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2020 г. в мире было диагностировано 19,3 млн новых случаев злокачественных заболеваний и около 10 миллионов смертей от них. Ожидается, что глобальное бремя рака в 2040 г. составит около 28,4 млн случаев, что на 47% больше, чем было зафиксировано в 2020 г. [1]. Смертность от онкологических заболеваний сегодня находится на втором месте после сердечно-сосудистых поражений с явной тенденцией к опережению последних.

Согласно официальным статистическим данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, за последние несколько лет в нашей стране наблюдается аналогичная устойчивая тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями. Так, за 2020 г. в РФ зарегистрировано около 556036 новых случаев подобной патологии (в том числе 256069 и 299967 у пациентов мужского и женского пола соответственно) [3, 4]. На конец 2020 г. в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете почти 4 млн пациентов. Совокупный показатель распространенности составил 2718,3 на 100 тыс. населения [3]. Ведущими локализациями в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости являются: молочная железа (11,8%), кожа (кроме меланомы) (10,9%), трахея, бронхи, легкое (9,8%), ободочная кишка (7,2%), предстательная железа (6,9%), желудок (5,8%), прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (5,1%), лимфатическая и кровеносная ткань (5,0%), тело матки (4,3%), почка (3,8%), поджелудочная железа (3,4%), шейка матки (2,8%), мочевого пузыря (2,8%) и яичник (2,4%) [3, 4]. Учитывая важность темы — поиск и разработка новых стратегий в лечении онкологических заболеваний могут допол-

нить современные методы терапии, позволив улучшить качество жизни пациента в период лечения, а также снизить вероятность рецидивов и повысить показатели выживаемости.

КАРБОНОВЫЕ АНГИДРАЗЫ И ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (СТРУКТУРА, ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ В ОРГАНИЗМЕ)

Карбоновые ангидразы (СА; ЕС 4.2.1.1) представляют собой семейство металлоферментов, которые подразделяются на ряд отдельных классов. Класс «а» встречается в основном у позвоночных (единственный класс СА у млекопитающих). Основной функцией СА является катализация обратимой гидратации диоксида углерода, что определяет их важную роль в ионном транспорте, регуляции кислотно-основного состояния, газообмене и фиксации CO_2 . СА экспрессируются в различных тканях и клеточных компартментах, значительно отличающихся друг от друга по температуре, кислотно-основному состоянию и скорости метаболизма, что определяет вклад катализируемых CO_2 реакций во многие физиологические процессы. Осуществление химической реакции обратимой гидратации CO_2 позволяет данному ферменту регулировать внутриклеточную и внеклеточную концентрации CO_2 , H^+ и HCO_3^- , что обеспечивает участие в таких процессах как газообмен на границе воздух-вода, транспорт CO_2 и HCO_3^- через мембраны, реакции биосинтеза в метаболически активных тканях, поддержание кислотно-щелочного баланса, обмен электролитов, глюконеогенез, уреогенез, липогенез, секреция, кальцификация, передача сигналов, онкогенез и пролиферация клеток [5, 6]. Также СА участвуют в резорбции костей и секреции желудочного, спинномозгового и панкреатического сока [7].

Всего в человеческом организме обнаружено 16 изоформ СА, при этом только 12 координируют цинк в активном сайте, что делает их каталитически активными (СА I-IV, СА VA-VB, СА VI-VII, СА IX и СА XII-XIV). Изоформы СА VIII, X и XI называются СА-related proteins (СА-RPs), поскольку у них отсутствует необходимый ион металла в активном сайте. В структуре мембранно-ассоциированных СА можно выделить четыре основных домена: топологический внеклеточный, спиральный трансмембранный, цитоплазматический домены и протеогликаноподобный регион [8]. Каталитические домены имеют трехмерную складку, включающую преимущественно, бета-полосы. Механизм действия СА широко изучен. Гистидиновые остатки в каталитическом домене фермента координируются с Zn^{2+} тетраэдрическим образом. Гистидиновый остаток активного сайта фермента стабилизирован гидрофильной областью, прилегающей к нему. Молекула CO_2 подвергается со стороны связанного с Zn нуклеофильной атаке OH^- на стадии катализа СА, в результате чего образуется HCO_3^- . Ион HCO_3^- вытесняется молекулой воды и высвобождается в раствор. В результате высококонсервативного процесса переноса протона Zn-связанная вода восстанавливается до OH^- (рисунок 1).

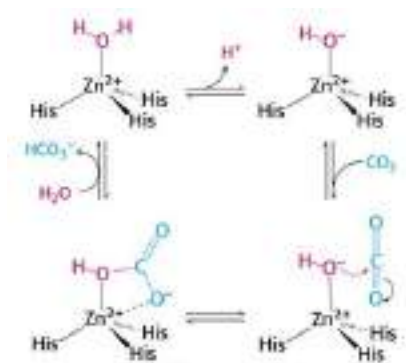


Рисунок 1 — Схема обратимой гидратации диоксида углерода, катализируемая карбоновой ангидразой [9]

РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ КАРБОНОВЫХ АНГИДРАЗ В РАЗВИТИИ ОПУХОЛИ И ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ОНКОТКАНЕЙ

Из всех изоформ СА, экспрессируемых у людей, в отношении СА IX и СА XII хорошо изучены их патогенетические эффекты в онкопроцессе. Данные ферменты представляют собой трансмембранные белки, в которых их внеклеточный домен обладает каталитической активностью, реализуя их участие в регуляции микроокружения опухоли. СА IX функционирует как димерная молекула, включающая два мономерных протеина, связанных дисульфидной связью между остатками цистеина двух мономеров СА IX, а структура СА XII стабилизирована 19 водородно-связанными взаимодействиями в интерфейсе димера (рисунок 2).

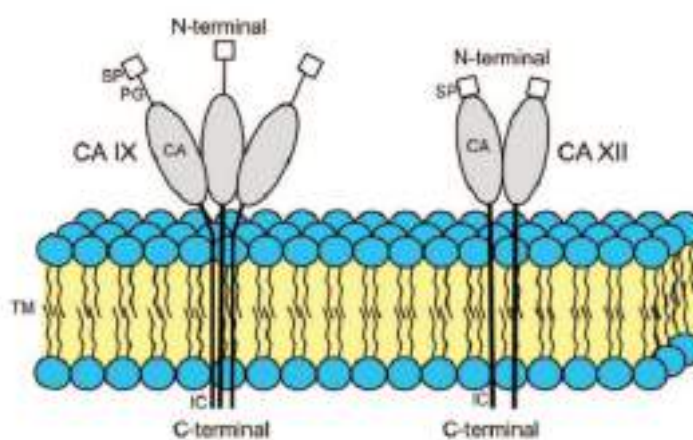


Рисунок 2 — Схематическое изображение структур СА IX и СА XII: сигнальные пептиды (SP), области, связанные с протеогликанами (PG), домены карбоангидразы (CA), трансмембранные области (TM) и внутриклеточные хвосты (IC) [10]

Эффективность этих ферментов определяется скоростью переноса протонов во время двух этапов каталитического механизма. Было установлено, что PG-подобный домен и внутриклеточный хвост играют решающую роль в изменении каталитической активности СА IX. Фермент СА IX остается активным при низких значениях pH, при которых ингибируется активность большинства ферментов. Это объясняется наличием PG-подобного домена. С другой стороны, функция внеклеточного каталитического домена была обнаружена путем мутагенеза кластера основных аминокислот во внутриклеточном хвосте, что позволяет предположить, что цитоплазматический хвост участвует в передаче сигнала изнутри наружу.

СА IX вызывает особый интерес из-за высокой экспрессии в солидных опухолях и низкой экспрессии в нормальных тканях. Фермент СА IX конститутивно сверхэкспрессируется при множестве онкопроцессов, например ясноклеточная почечно-клеточная карцинома (ccRCC), глиобластома, трижды негативный рак молочной железы, рак яичников, колоректальный рак и другие, а также может индуцироваться в гипоксической среде, что является характерной чертой большинства солидных опухолей. Данный трансмембранный фермент отличается от большинства других СА тем, что его каталитический сайт расположен во внеклеточном домене, отвечающем за закисление опухолевой среды [11].

Раковые клетки, находящиеся в гипоксии, осуществляют перестройку метаболизма, начиная опираться на гликолиз как на основной источник энергии. Протоны, накапливающиеся при этом процессе, вызывают постепенное закисление внутриклеточной среды. Для поддержания оптимального pH внутри клетки увеличивается экспрессия СА IX, перерас-

пределяя протоны относительно внутренней и внешней среды раковых клеток. При формировании низкого pH в перитуморальных областях активируется катепсин В и другие протеолитические ферменты, обеспечивая благоприятные условия для миграции раковых клеток и метастазирования. Кислый pH также нарушает туморицидную функцию цитотоксических Т-клеток и естественных клеток-киллеров (НК), что ведет к возникновению минимальной остаточной болезни и рецидивам. Экспрессия СА IX реализуется в условиях, когда рост опухоли, превышая васкуляризацию, вызывает гипоксию. В этой ситуации наблюдается ингибирование фермента пролил-гидроксилазы, так как данный фермент использует кислород в качестве со-субстрата, что приводит к взаимодействию между гипоксия-индуцибельным фактором 1 α (HIF-1 α) и белком von Hippel Lindau (pVHL). Этот процесс ведет к накоплению HIF-1 α и последующей димеризации с HIF-1 β , что активирует транскрипцию ряда генов ответа на гипоксию, включая СА IX [12]. Мутация в кодирующем гене pVHL, присутствующая примерно в 95% случаев ясноклеточной почечной карциномы (ccRCC), также может быть ответственна за накопление HIF-1 α , что приводит к конститутивной экспрессии СА IX, характерной для этого типа рака [11, 13, 14]. Помимо опухолей, экспрессия СА IX ограничена несколькими здоровыми тканями, такими как внутривенные желчные протоки, слизистая желудка и двенадцатиперстной кишки [15], что подчеркивает его потенциал для разработки терапии, нацеленной на рак.

В онкоткани реализуется ряд регулирующих метаболизм процессов, обеспечивающих функционирование опухоли как устойчивой биохимической ферментативной системы, способной к экспансии и увеличению биомассы. Для выживания в условиях гипоксии и ацидоза, вызванного ферментативным метаболизмом, HIF-1 запускает сигнальный каскад, который повышает экспрессию нескольких генов, кодирующих лактат-протонные симпортеры (MCT4), другие протон-транспортеры и ассоциированные с опухолью изоформы СА IX и XII, которые катализируют обратимую гидратацию CO₂ в протон (H⁺) и бикарбонат (HCO₃⁻). Эти механизмы экспорта протонов, в сочетании с плохим сосудистым дренажем, отвечают за поддержание внутриклеточного pH 7,2-7,4, закисляя внеклеточный pH до 6,2-6,8, что тесно связано с распространением, злокачественным прогрессированием и устойчивостью к химиотерапии и радиотерапии опухолей [16–18]. Еще одним агентом, чье влияние на метаболизм онкоткани реализуется через активность карбоновой ангидразы является галектин 1 (Gal-1), который играет важную роль в развитии рака и его экспрессия коррелирует с агрессивностью и прогрессией опухоли. Gal-1 способствует пролиферации стволовых клеток и самообновлению клеток опухоли через эффект Варбурга посредством физической и функциональной связи с СА IX, при котором раковые клетки полагаются на гликолиз, а не на окислительное фосфорилирование для метаболизма глюкозы [19]. Gal-1 выполняет свою метаболическую роль через регуляцию экспрессии СА IX, суррогатного маркера гипоксии и метаболического адаптационного орудия опухоли. Кроме того, сверхэкспрессия СА IX индуцирует пролиферацию стволовых клеток опухоли, что является одним из механизмов стимулирования роста рака [20]. СА IX функционирует под регуляторным воздействием Gal-1, и эксперименты по ко-иммунопреципитации наряду с анализами лигирования близости подтверждают, что Gal-1 физически связывается с СА IX для регулирования его экспрессии. При этом блокирование Gal-1 в мышечных моделях показало снижение интенсивности развития опухоли и увеличение выживаемости по сравнению с мышами, которым были имплантированы контрольные стволовые клетки глиомы (ГСК) [21].

СА IX имеет большое значение для реализации метаболической гетерогенности онкоткани, которая формируется в ответ как на внутренние факторы (мутации, приводящие к активации онкогенных путей), так и на внешние факторы (физиологические и молекулярные сигналы из внеклеточной среды). СА IX является раково-ассоциированным фер-

ментом, индуцируемым и активируемым гипоксией в широком спектре типов опухолей, где он участвует в регуляции pH, а также в молекулярных механизмах, поддерживающих инвазию и метастазирование раковых клеток. СА IX способствует внеклеточному ацидозу, а также буферизации внутриклеточного pH, что необходимо для выживания клеток, работы метаболизма и пролиферации раковых клеток. Во время развития рака опухолевые клетки подвергаются воздействию многочисленных физиологических ограничений, присутствующих в растущей опухолевой ткани. Эти ограничения динамически изменяются в пространственном и временном отношении, создавая давление отбора и адаптивные реакции, приводящие к экспансии раковых клеток, способных выживать и поддерживать пролиферацию. Данные процессы обусловлены тем, что отдельные субпопуляции раковых клеток реализуют фенотипическую пластичность и инвазивное/прометастатическое поведение, и вносят свой вклад в сложную архитектуру ткани с различными физиологическими градиентами. Одной из ключевых адаптаций к колебаниям ресурсов и требований для выживания и пролиферации раковых клеток является их метаболическое перепрограммирование. Активация онкопротеинов и/или инактивация белков-супрессоров опухоли стимулирует аномальную клеточную пролиферацию в том числе путем перенаправления клеточного метаболизма с окислительного фосфорилирования на гликолиз [22]. Это явление реализуется через пути сигнальной трансдукции, ведущие к усилению транскрипции, трансляции и/или каталитической активации гликолитических ферментов (включая транспортер глюкозы GLUT, лактатдегидрогеназу LDH, киназу пируватдегидрогеназы PDK и транспортер монокарбоксилатов MCT). Классические примеры этого явления включают активированные MYC и RAS и инактивированные p53, von Hippel-Lindau (VHL) и phosphatase and tensin homolog (PTEN), а также многие другие регуляторные молекулы [23]. Пролиферативное преимущество раковых клеток позволяет опухолевому поражению расширяться *in situ*, при этом пониженная оксигенация (т.е. гипоксия) усиливает переход раковых клеток на гликолитический метаболизм и вызывает дополнительные фенотипические изменения, такие как ангиогенез, порождающий aberrантную опухолевую сосудистую сеть, клеточно-клеточное омертвление, связанное с миграцией-инвазией, и геномная нестабильность, способствующая накоплению мутаций [24]. Онкогенный метаболизм ведет к накоплению кислых метаболитов, таких как лактат, протоны и углекислый газ. При этом метаболиты, формирующиеся в основном внутриклеточно, адаптивными механизмами с участием СА онкоклеток доставляются в перичеллюлярное пространство либо с помощью активных механизмов экспорта, либо путем изменения/реверсирования их градиентов через плазматическую мембрану [25]. Следовательно, эти кислые продукты вызывают внеклеточный ацидоз, который серьезно модулирует метаболические и фенотипические характеристики опухолевых клеток, способствующие их прометастатическому поведению и прогрессии рака [26]. Установлено, что ацидоз непосредственно влияет на состояние протонирования важных регуляторных белков с pH-чувствительными аминокислотами, таких как p53, натрий-протонный обменник 1 (NHE1), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), β -катенин и т.д., вызывая тем самым структурные изменения, что приводит к изменению их функций [27]. Также ацидоз вызывает увеличение количества реактивных форм кислорода (ROS) и усиление ферроптоза, неапоптотической формы железозависимой гибели клеток нормальной ткани [28]. Кислый pH также связан с анергией иммунных клеток и устойчивостью к противораковым препаратам. Регуляция кислотно-основного состояния онкоклеток осуществляется путем экстррузии лактата и протонов, контроль pH_i также включает удаление внутриклеточного CO₂ путем диффузии во внеклеточное пространство, а также импорт бикарбонатных ионов, образующихся при гидратации перичеллюлярного CO₂, в цитоплазму, оставляя протоны от той же реакции вне клеток. Эти процессы приводят к внеклеточному ацидозу, который часто

сохраняется в микроокружении опухоли. Внеклеточный ацидоз активирует протеолитические ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс и способствующие инвазии и метастазированию, также раковые клетки с активированным рН-регулирующим механизмом не только нейтрализуют токсическое влияние внеклеточного ацидоза, вызванного онкогенным метаболизмом, но и извлекать выгоду из индуцированного ацидозом приобретения агрессивных опухолевых фенотипов. Это ведет к получению онкоклетками селективного преимущества перед окружающими нормальными клетками, которые не могут адаптироваться. При этом доказано, что экспрессия СА IX активируется как биохимическими изменениями среды в результате онкометаболизма, так и благодаря онкогенной активации в нормоксических условиях через пути RAS, SRC или RET, а также при воздействии глюкозы, лактата и глутамина (особенно в сочетании с сывороточными факторами роста), которые являются важными субстратами метаболизма опухоли [29, 30]. Так как гипоксия и ацидоз тесно связаны с экспрессией и активностью ферментов онкогенного метаболизма, также экспрессия и/или активность СА IX необходимы для ускоренного выведения лактата [31, 32], для полной экспрессии и активности PDK1, фермента, поддерживающего цикл ТКА в митохондриях [33, 34], для полной экспрессии и активности ключевого гликолитического фермента LDHA [35], и, в конечном итоге, для максимизации гликолитического потока и содействия клеточной пролиферации в гипоксической/кислотной перитуморальной области [36]. СА IX также играет роль в молекулярных механизмах, опосредующих клеточную адгезию-миграцию-инвазию. С одной стороны, СА IX может влиять на сборку и созревание контактов фокальной адгезии во время прикрепления и распространения клеток на твердой опоре [37], а с другой стороны, он может дестабилизировать E-кадгерин-опосредованные межклеточные контакты [38] и способствовать миграции/инвазии. СА IX локализуется в ведущих клеточных структурах, а именно филоподиях во время миграции и инвадоподиях во время инвазии, где фермент вносит свой вклад в регуляцию рН по обе стороны плазматической мембраны. Данный механизм реализуется через согласованную регуляцию комплекса, состоящего из транспортеров бикарбоната и транспортеров аминокислот, а также кортактина, интегринов и металлопротеиназ [39, 40]. Также предполагается участие СА IX в метаболических процессах, которые обеспечивают энергией формирование и рост этих высокодинамичных субклеточных структур потенциально посредством гликолиза, ограниченного подсоса, как предположили Stock и Schwab [41], и перемещение, и выпячивание отдельных клеток или клеточных кластеров посредством усиленного дыхания, биогенеза митохондрий и сниженного липогенеза [42]. Таким образом, активность СА IX можно считать одним из определяющих биологических агентов в функционировании онкоткани, что позволяет расценивать СА IX как метаболический маркер и объект для таргетированной терапии.

Для адекватной оценки значения СА IX для опухоли необходимо учитывать, что данный фермент не только обеспечивает метаболизм онкоткани, но и модулирует взаимодействие ее с системами организма, в частности с иммунной. Ацидоз опухолевого микроокружения, как было ясно продемонстрировано, является иммуносупрессивным [23–25], и попытки обратить ацидоз в доклинических моделях с помощью системного введения бикарбоната [25–27] показали, что буферизация внеклеточного ацидоза может уменьшить иммуносупрессию. Усилия по подавлению ацидоза путем прямого снижения ацидоза, или подавления экстрезии молочной кислоты путем ингибирования монокарбоксилатных транспортеров, МСТ1 и 4, или подавления накопления протонов путем ингибирования СА IX, являются стратегиями, которые необходимо развивать в будущем для улучшения подходов к иммунотерапии рака.

Очень интересны биологические эффекты СА в контексте функционирования макрофагов в развитии онкопроцессов. Макрофаги являются базовым иммунным компонентом

в опухолевых тканях, но как эти клетки адаптируются к неблагоприятной микросреде опухоли, для которой характерно дефицит питательных веществ и закисление среды из-за накопления молочной кислотой, еще однозначно неопределенно. Под влиянием различных опухолевых тканей или различных региональных сред внутри опухоли, макрофаги могут продуцировать цитокины, хемокины, металломатриксные протеиназы и многие другие факторы, способствуя метастазированию опухоли, ангиогенезу, метаболизму, уклонению от иммунитета, и даже терапевтической резистентности. Ning W.R. с соавторами зафиксировали, что уровень экспрессии СА XII был заметно и избирательно увеличен на макрофагах в человеческой гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) человека [43]. Преходящая гликолитическая активация перитуморальных моноцитов индуцировала устойчивую экспрессию СА XII на опухоль-инфильтрирующих макрофагах через аутокринные цитокины и NIF-1 α пути. С одной стороны, СА XII модулируют выживание макрофагов в сравнительно кислой опухолевой микросреде, и в то же время, он индуцировал выработку макрофагами увеличенного хемокинового лиганда 8 (CCL8), который усиливал эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) и способствовал метастазированию опухоли. Накопление СА12+ макрофагов в опухолевых тканях ассоциировалось с увеличением метастазирования опухоли, сопровождалось увеличением метастатического потенциала опухоли и уменьшением выживаемости пациентов с ГЦК. Селективное воздействие на опухолевые инфильтрирующие макрофаги с помощью ингибитора СА XII замедляло рост опухоли у мышей и было достаточным для синергетического усиления терапевтической эффективности блокады иммунных контрольных точек. Предполагается, что активность СА XII является ранее не рассмотренным механизмом, регулирующим накопление и функции макрофагов в микросреде опухоли, и поэтому представляет собой селективный механизм, который может быть использован в возможных противоопухолевых иммунотерапевтических стратегиях. Актуальность этому добавляет то, что ни истощение макрофагов, ни перепрограммирование их функций не дали ожидаемых удовлетворительных результатов, и разнообразие или отсутствие опухолеспецифических маркеров для макрофагов может представлять собой самый большой барьер для терапевтического воздействия на эти клетки [44–46].

ИНГИБИТОРЫ КАРБОНОВЫХ АНГИДРАЗ И ИХ МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Важное место в науке и медицине занимают ингибиторы СА. Ингибиторы СА подавляют активность фермента, их применение было клинически обосновано, и накоплен огромный практический опыт применения в качестве противоопухолевых средств, противоэпилептических препаратов, диуретиков и при некоторых других заболеваниях [47]. В почках ингибиторы карбоновой ангидразы (САI) приводят к ингибированию поглощения бикарбоната проксимальными канальцами, что приводит к ощелачиванию мочи. В офтальмологии САI давно применяются для терапии глаукомы благодаря своей способности уменьшать секрецию водянистой влаги, тем самым снижая внутриглазное давление. При этом САI используются как при хронической открытоугольной глаукоме, так и при острой глаукоме с закрытым углом перед операцией [48]. Аналогично, САI уменьшают выработку спинномозговой жидкости, что позволяет использовать их при терапии идиопатической внутричерепной гипертензии. Эффект легкого метаболического ацидоза делает САI благоприятными для профилактики и лечения острой горной болезни, возникающей в условиях гипоксии. Ощелачивание мочи происходит в результате повышенного выведения бикарбоната. Ингибитор карбоновой ангидразы ацетазолamid может применяться для подщелачивания мочи с целью солюбилизации мочевой кислоты и цистиновых камней [49].

Таким образом, можно однозначно утверждать, что СА, антитела к ней и ее ингибиторы имеют огромный научный и прикладной потенциал в различных областях практической медицины и биотехнологий. Хотя целый ряд исследований показывают улучшение реакции на эти комбинаторные подходы, механизмы резистентности приводят к рецидиву опухоли и, в конечном счете, к системному росту и заболеваемости, что предопределяет продолжение интенсивных научно-практических изысканий в данной области [50]. Рассматриваемый биологический катализатор является важнейшим ферментом как при нормальном функционировании живых организмов, в том числе человека, так и при развитии патологических процессов. В ближайшее время можно ожидать интенсификацию и нарастание объема исследовательских работ по изучению данного фермента и моделированию его активности.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ В ОНКОЛОГИИ

Различные классы ингибиторов и биологических препаратов, воздействующих на СА IX/СА XII, были изучены в доклинических исследованиях. В ряде работ получены многообещающие данные о том, что ингибирование каталитической активности СА IX/СА XII снижает рост, пролиферацию и метастатический потенциал нескольких агрессивных видов рака как *in vitro*, так и *in vivo* [15]. Наиболее успешным на сегодняшний день является применение препаратов на основе сульфаниламидов и моноклональных антител для терапии рака, сверхэкспрессирующего СА IX или СА XII [11, 14]. На двух ингибиторах на основе сульфаниламидов (SLC-0111 и E7070/Indisulam) проводятся клинические испытания, а также применения иммунотерапии с использованием моноклональных антител (G250 и его химерного производного cG250) отдельно или в сочетании с другими терапевтическими методами [51]. Также сформулированы стратегии иммунодетекции с использованием СА IX для молекулярной визуализации гипоксии опухоли [10, 11]. Отслеживание гипоксии неинвазивным способом возможно использовать для прогнозирования результата терапии пациентов и формирования тактики лечения. Ньерр L. с коллегами зафиксировал повышенную экспрессию СА XII в клетках рака яичника и ее корреляцию со степенью дифференцировки ткани и агрессивностью опухоли [54].

При этом необходимо понимать, что все разработки далеки от практического повсеместного рутинного применения, в лучшем случае находятся на стадии клинических исследований, осуществляющихся на зарубежных базах. Таким образом, остается крайне актуальным поиск новых терапевтических свойств у уже имеющихся фармакологических агентов и разработка методик их применения. В частности, предполагается рассмотреть ингибиторный эффект ацетозоламида в отношении опухолеассоциированных изоформ СА IX/XII, который в настоящий момент используется в качестве диуретика и средства, снижающего внутриглазное давление.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клетки асцитной карциномы будут культивированы в среде RPMI с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 300 мкг/мл глутамина и 50 мкг/мл гентамицина в стандартных культуральных условиях (5% CO₂, 95% влажность, 37°C).

Для оценки влияния ингибиторов СА на выживаемость опухолевых клеток будет проведен МТТ-анализ. Для этого в каждую лунку 96-луночного планшета с адгезивным дном будут помещены по 2 × 10³, оставленные для прикрепления к пластику на 24 часа в стандартной среде. Затем среда будет заменена в соответствии со схемой:

Группа 1 — контроль (культивирование в стандартной среде);

- Группа 2 — среда с добавлением 250 мг ацетозоламида;
Группа 3 — среда с добавлением 500 мг ацетозоламида;
Группа 4 — среда с добавлением 1000 мг ацетозоламида.

Данные концентрации соответствуют диапазону основных терапевтических доз. Спустя 1, 4, 24 часа будет проведена оценка коэффициента активности дыхательных ферментов: культуральная среда будет заменена на бессывороточную, содержащую 0,5 мг/мл 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромида (МТТ). Спустя 4 часа образовавшийся формазан будет растворен в диметилсульфоксиде, и его количество будет детектировано в каждой лунке с помощью спектрофотометра VICTOR X5 (PerkinElmer, США).

Также *in vitro* будет проведен анализ митохондриального дыхания в условиях стресса и тест на скорость синтеза АТФ опухолевыми клетками с помощью интегрального потокового анализатора клеточного метаболизма *in situ* Seahorse XFe96 Analyzer (Agilent Technologies, США).

На заключительном этапе исследования культура клеток карциномы будет привита лабораторным крысам (n=48) для оценки их выживаемости в контроле и в рамках экспериментальной терапии ацетозоламидом в концентрациях 250, 500 или 1000 мг. С учетом данных о сроках гибели животных в каждой группе будут построены кривые Каплана-Майера и будет проведена статистическая оценка влияния изучаемых препаратов с помощью пакета программ GraphPad Prism 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования в данном направлении открывают огромные перспективы в онкологии и фармакологии в целом, что может иметь очень важное значение для здравоохранения страны и качества жизни населения, учитывая частоту встречаемости и высокий уровень летальных исходов при данной патологии. При этом, в условиях логистических проблем и санкционного давления, препятствующих распространению РФ современных фармакологических средств, в том числе для терапии онкологии, разработка эффективных клинических протоколов на основе применения ранее известных средств может крайне экономически целесообразно и оправдано с медицинской точки зрения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International journal of cancer, 2021, 10.1002/ijc.33588. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
3. Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник / Росстат. — М., 2021.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
5. Mboge M.Y., Mahon B.P., McKenna R., Frost S.C. Carbonic Anhydrases: Role in pH Control and Cancer. Metabolites. 2018; 8(1):19 1
6. Ward C, Meehan J, Gray M, Kunkler IH, Langdon SP, Argyle DJ. Carbonic anhydrase IX (CAIX), cancer, and radiation responsiveness. Metabolites. 2018; 8:13.

7. Supuran CT. Structure and function of carbonic anhydrases. *Biochem J* 2016; 473:2023–32.
8. Kciuk M. et al. Targeting carbonic anhydrase IX and XII isoforms with small molecule inhibitors and monoclonal antibodies // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. — 2022. — Т. 37. — №. 1. — С. 1278-1298.
9. Shekh A.Y., Krishnamurthi K., Mudliar S.N., Yadav R.R., Fulke A.B., Devi S.S., Chakrabarti T. Recent Advancements in Carbonic Anhydrase Driven Processes for CO₂ Sequestration: Minireview. *Critical Rev. Environ. Sci. Technol.*, 2012, 42(14), 1419–1440. <https://doi.org/10.1080/10643389.2011.556884>
10. Thiry A., Supuran C.T., Masereel B., Dogné J.-M. Recent Developments of Carbonic Anhydrase Inhibitors as Potential Anticancer Drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51(11), 3051–3056. <https://doi.org/10.1021/jm701526d>
11. Mahon BP, Pinard MA, McKenna R. Targeting carbonic anhydrase IX activity and expression. *Molecules*. 2015 Jan 30;20(2):2323-48.
12. Mboqe M. Y., McKenna R., Frost S. C. Advances in anti-cancer drug development targeting carbonic anhydrase IX and XII // *Topics in anti-cancer research*. — 2015. — Т. 5. — С. 3
13. Mahon B. P. et al. The structure of carbonic anhydrase IX is adapted for low-pH catalysis // *Biochemistry*. — 2016. — Т. 55. — №. 33. — С. 4642-4653.
14. Supuran CT. Carbonic Anhydrase Inhibition and the Management of Hypoxic Tumors. *Metabolites*. 2017 Sep 16;7(3):48.
15. Yang JS, Lin CW, Chuang CY, Su SC, Lin SH, Yang SF. Carbonic anhydrase IX overexpression regulates the migration and progression in oral squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2015 Dec;36(12):9517-24.
16. Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *J Physiol*. 2021 Mar;599(6):1745-1757. doi: 10.1113/JP278810. Epub 2021 Jan 4.
17. Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. *Int J Radiat Biol* 2019; 95:912–9.
18. Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors: an update on experimental agents for the treatment and imaging of hypoxic tumors. *Expert Opin Investig Drugs* 2021; 30:1197–208.
19. Zhou X, Li D, Wang X, Zhang B, Zhu H, Zhao J. Galectin-1 is overexpressed in CD133+ human lung adenocarcinoma cells and promotes their growth and invasiveness. *Oncotarget*. 2015; 6:3111–22.
20. Peppicelli S, Andreucci E, Ruzzolini J, Bianchini F, Nediani C, Supuran CT, et al. The Carbonic Anhydrase IX inhibitor SLC-0111 as emerging agent against the mesenchymal stem cell-derived pro-survival effects on melanoma cells. *J Enzym Inhib Med Chem*. 2020; 35:1185–93.
21. Guda, M.R., Tsung, A.J., Asuthkar, S. et al. Galectin-1 activates carbonic anhydrase IX and modulates glioma metabolism. *Cell Death Dis* 13, 574 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05024-z>
22. Nagarajan, A., Malvi, P., & Wajapeyee, N. (2016). Oncogene-directed alterations in cancer cell metabolism. *Trends Cancer*, 2(7), 365–377.
23. Mukhopadhyay, S., Vander Heiden, M. G., & McCormick, F. (2021). The metabolic landscape of RAS-driven cancers from biology to therapy. *Nat Cancer*, 2(3), 271–283.
24. Elia, I., & Haigis, M. C. (2021). Metabolites and the tumour microenvironment: From cellular mechanisms to systemic metabolism. *Nature Metabolism*, 3(1), 21–32.

25. Swietach, P. (2019). What is pH regulation, and why do cancer cells need it? *Cancer and Metastasis Reviews*, 38(1–2), 5–15.
26. Corbet, C., & Feron, O. (2017). Tumour acidosis: From the passenger to the driver's seat. *Nature Reviews Cancer*, 17(10), 577–593.
27. Schonichen, A., Webb, B. A., Jacobson, M. P., & Barber, D. L. (2013). Considering protonation as a posttranslational modification regulating protein structure and function. *Annual Review of Biophysics*, 42, 289–314.
28. Chafe, S. C., Vizeacoumar, F. S., Venkateswaran, G., Nemirovsky, O., Awrey, S., Brown, W. S., et al. (2021). Genome-wide synthetic lethal screen unveils novel CAIX-NFS1/xCT axis as a targetable vulnerability in hypoxic solid tumors. *Sci Adv*, 7(35).
29. McDonald, P. C., Chafe, S. C., Brown, W. S., Saberi, S., Swayampakula, M., Venkateswaran, G., et al. (2019). Regulation of pH by carbonic anhydrase 9 mediates survival of pancreatic cancer cells with activated KRAS in response to hypoxia. *Gastroenterology*, 157(3), 823–837.
30. Kappler, M., Pabst, U., Weinholdt, C., Taubert, H., Rot, S., Kaune, T., et al. (2019). Causes and consequences of a glutamine induced normoxic HIF1 Activity for the tumor metabolism. *Int J Mol Sci*, 20(19).
31. Ames, S., Pastorekova, S., & Becker, H. M. (2018). The proteoglycan-like domain of carbonic anhydrase IX mediates non-catalytic facilitation of lactate transport in cancer cells. *Oncotarget*, 9(46), 27940–27957.
32. Ames, S., Andring, J. T., McKenna, R., & Becker, H. M. (2019). CAIX forms a transport metabolon with monocarboxylate transporters in human breast cancer cells. *Oncogene*.
33. Kery, M., Oravcova, N., Radenkovic, S., Iuliano, F., Tomaskova, J., & Golias, T. (2018). Pyruvate dehydrogenase kinase 1 and carbonic anhydrase IX targeting in hypoxic tumors. *Neoplasma*, 66(1), 63–72.
34. Gibadulinova, A., Bullova, P., Strnad, H., Pohlodek, K., Jurkovicova, D., Takacova, M., et al. (2020). CAIX-mediated control of LIN28/let-7 axis contributes to metabolic adaptation of breast cancer cells to hypoxia. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 19.
35. Benej, M., Svastova, E., Banova, R., Kopacek, J., Gibadulinova, A., Kery, M., et al. (2020). CA IX stabilizes intracellular pH to maintain metabolic reprogramming and proliferation in hypoxia. *Frontiers in Oncology*, 10, 1462.
36. Becker, H. M. (2020). Carbonic anhydrase IX and acid transport in cancer. *British Journal of Cancer*, 122(2), 157–167.
37. Csaderova, L., Debreova, M., Radvak, P., Stano, M., Vrestiakova, M., Kopacek, J., et al. (2013). The effect of carbonic anhydrase IX on focal contacts during cell spreading and migration. *Frontiers in Physiology*, 4, 271.
38. Svastova, E., Zilka, N., Zat'ovicova, M., Gibadulinova, A., Ciampor, F., Pastorek, J., et al. (2003). Carbonic anhydrase IX reduces E-cadherin-mediated adhesion of MDCK cells via interaction with beta-catenin. *Experimental Cell Research*, 290(2), 332–345.
39. Swayampakula, M., McDonald, P. C., Vallejo, M., Coyaud, E., Chafe, S. C., Westerback, A., et al. (2017). The interactome of metabolic enzyme carbonic anhydrase IX reveals novel roles in tumor cell migration and invadopodia/MMP14-mediated invasion. *Oncogene*, 36(45), 6244–6261.
40. Venkateswaran, G., & Dedhar, S. (2020). Interplay of carbonic anhydrase IX with amino acid and acid/base transporters in the hypoxic tumor microenvironment. *Front Cell Dev Biol*, 8, 602668.
41. Stock, C., & Schwab, A. (2009). Protons make tumor cells move like clockwork. *Pflugers Archiv. European Journal of Physiology*, 458(5), 981–992.

42. Jiang, L., Xiao, L., Sugiura, H., Huang, X., Ali, A., Kuro-o, M., et al. (2015). Metabolic reprogramming during TGFbeta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition. *Oncogene*, 34(30), 3908–3916.
43. Ning, W. R., Jiang, D., Liu, X. C., Huang, Y. F., Peng, Z. P., Jiang, Z. Z., ... & Zheng, L. (2022). Carbonic anhydrase XII mediates the survival and prometastatic functions of macrophages in human hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Investigation*, 132(7), e153110.
44. Cassetta L, Pollard JW. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(12):887–904.
45. Qian BZ. Inflammation fires up cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2017; 47:170–176.
46. Vitale I, et al. Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment. *Cell Metab*. 2019;30(1):36–50.
47. Gümüş M. et al. Discovery of sulfadruq–pyrrole conjugates as carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors //Archiv Der Pharmazie. — 2022. — T. 355. — №. 1. — С. 2100242.
48. Van Berkel MA, Elefritz JL. Evaluating off-label uses of acetazolamide. *Am J Health Syst Pharm*. 2018 Apr 15;75(8):524-531
49. Aslam S., Gupta V. Carbonic anhydrase inhibitors //StatPearls [Internet]. — 2022.
50. S.D. Schmidt, A. Costa, B. Rani, E. Godfried Nachtigall, M.B. Passani, F. Carta, A. Nocentini, J. de Carvalho Myskiw, C.R.G. Furini, C.T. Supuran, I. Izquierdo, P. Blandina, G. Provensi The role of carbonic anhydrases in extinction of contextual fear memory *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117 (27) (2020), pp. 16000-16008
51. Muselaers CH, Boers-Sonderen MJ, van Oostenbrugge TJ, Boerman OC, Desar IM, Stillebroer AB, Mulder SF, van Herpen CM, Langenhuijsen JF, Oosterwijk E, Oyen WJ, Mulders PF. Phase 2 Study of Lutetium 177-Labeled Anti-Carbonic Anhydrase IX Monoclonal Antibody Girentuximab in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2016;69(5):767-70.
52. Dubois LJ, Niemans R, van Kuijk SJ, Panth KM, Parvathaneni NK, Peeters SG, Zegers CM, Rekers NH, van Gisbergen MW, Biemans R, Lieuwes NG, Spiegelberg L, Yaromina A, Winum JY, Vooijs M, Lambin P. New ways to image and target tumour hypoxia and its molecular responses. *Radiother Oncol*. 2015 Sep;116(3):352-7.
53. Li J, Zhang G, Wang X, Li XF. Is carbonic anhydrase IX a validated target for molecular imaging of cancer and hypoxia? *Future Oncol*. 2015;11(10):1531-41.
54. Hiepp L, Mayr D, Gärtner K, Schmoeckel E, Klauschen F, Burges A, et al. (2022) Carbonic anhydrase XII as biomarker and therapeutic target in ovarian carcinomas. *PLoS ONE* 17(7): e0271630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271630>

ИМПОРТОЗАМЕЩАЮЩАЯ ТЕХНОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО СТЕКЛА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ТЕСТОМ НЕР-2

Проектная команда: Головачева А.Н., Зыкова Е.В., Верле О.В.

Организация: ФГБОУ ВО Волггму Минздрава России

АКТУАЛЬНОСТЬ

Выделение позитивности по антинуклеарному фактору (АНФ) является первичным скрининговым методом и основным классификационным критерием диагностики системной красной волчанки, склеродермии, ювенильного ревматоидного артрита, болезни Шегрена и других аутоиммунных заболеваний соединительной ткани. Кроме того, представители этого семейства аутоантител могут быть обнаружены при многих инфекционных и онкологических заболеваниях. Обнаружение АНФ проводится при помощи непрямой реакции иммунофлуоресценции (НРИФ) с использованием эпителиальной клеточной линии НЕР-2 фиксированной на стекле с адгезивным покрытием. Тест по выявлению АНФ входит в число самых распространенных тестов в клиниках всего мира, являются наиболее часто используемым клиническим анализом. Другие методы детекции АНФ (ИФА, мультиплексные технологии), устанавливая наличие антител к ограниченному количеству антигенов или смеси антигенов с измененными либо утраченными эпитопами, увеличивая процент ложноотрицательных результатов, поэтому не могут заменить тестирование АНФ с помощью НРИФ. Обнаружение АНФ является общим основополагающим критерием для постановки диагноза аутоиммунного заболевания соединительной ткани.

В среднем, одна специализированная диагностическая лаборатория ежемесячно проводит 500 анализов на выявление заболеваний соединительной ткани, для чего ей требуется 250 стекол. Разработанная отечественная технология прикрепления и фиксации эпителиальных клеток линии Нер-2 на стекле позволит продолжить и увеличить диагностику АНФ у лиц с системными заболеваниями соединительной ткани и, тем самым, своевременно начать адекватную противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию пациентов. Также, широкое распространение модифицированных стекол дает возможность избежать направления биоматериала пациента в Москву из другого города для проведения диагностики.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

На отечественном рынке реактивы для определения антинуклеарного фактора АНФ были представлены рядом производителей, например, Euroimmun AG (Германия), Immco (США), BioSystems, (Испания), Medipan AG (Германия). Ввиду санкционных ограничений на сегодняшний день проведение анализа определения антинуклеарного фактора (АНФ) при диагностике системных заболеваний соединительной ткани возможно лишь на тех диагностических стеклах с фиксированной линией клеток НЕР-2, которые остались от прошлых поставок и в скором времени закончатся. Дальнейшая возможность применения этого высокочувствительного эталонного метода в лабораториях остается неизвестной.

В России готовые стекла с фиксированной на них культурой клеток Нер-2 для диагностики аутоиммунных заболеваний соединительной ткани методом иммунофлуоресценции. Разработанная технология позволит зафиксировать клетки Нер-2 на «пустом» стекле, которое имеет только лишь олеофобное покрытие.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Распространить диагностический тест для обнаружения антинуклеарного фактора при скрининге аутоиммунных системных заболеваний соединительной ткани и сделать его доступным во всех специализированных лабораториях России при помощи создания модифицированного диагностического стекла.

Задачи проекта.

1. Отработать процедуры культивирования клеток Нер2 в рамках лаборатории для наработки большого количества исходного образца и создания банка культуры Нер2.
2. Разработать оптимальные условия для роста и прикрепления клеток на диагностических стеклах.
3. Оптимизировать способ фиксации клеток Нер-2 диагностических стекол.
4. Разработать технологии стабилизации фиксированных клеток для их длительного хранения и транспортировки.
5. Разработать промышленный образец диагностического стекла для проведения диагностики системных заболеваний соединительной ткани методом иммунофлуоресценции Нер-2.
6. Разработать условия хранения диагностического стекла.
7. Оформить приоритетную справку на объект интеллектуальной собственности.
8. Провести маркетинговые исследования по поиску (партнеров и заказчиков)

НАЗНАЧЕНИЕ ПРОДУКТА

По завершении данного проекта будет разработана технология получения диагностических стекол с фиксированными клетками Нер -2, необходимыми для выявления антинуклеарного фактора (АНФ) методом непрямой реакции иммунофлуоресценции (НРИФ) в диагностике системных заболеваний соединительной ткани.

Реализация данного проекта позволит поставлять готовые диагностические стекла на договорной основе в специализированные КДЛ, ревматологические центры Волгоградской области и России для диагностики аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, таких как системная красная волчанка, склеродермия, синдром Шегрена и др. Поставкой продукта заинтересованы НИИ Волгограда и Москвы (ФГБНУ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского, г. Волгоград и ООО «Ревмоцентр», г.Москва). С этими организациями достигнуты пока устные договоренности о сотрудничестве.

Данный проект позволит расширить диапазон проводимых научных исследований в области клеточных технологий, что способствует притоку заинтересованных лиц в лаборатории Волгоградского государственного медицинского университета и другие лаборатории России для заключения контрактов. Также, результатом проекта станет повышение уровня практической подготовки студентов, освоение ими новых компетенций в области клеточных технологий поспособствует привлечению большего количества абитуриентов и повышению качества выпускаемых специалистов.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОДУКТА

Конечный продукт будет востребован муниципальными и частными клико-диагностическими лабораториями, научно -исследовательскими центрами, специализирующимися на исследованиях заболеваний соединительной ткани, основным из которых является системная красная волчанка (СКВ). На сегодняшний день поставкой продукта заинтересованы НИИ Волгограда и Москвы (ФГБНУ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского, г.

Волгоград и ООО «Ревмоцентр», г. Москва). С ними имеются устные договоренности о сотрудничестве.

НАУЧНЫЙ ЗАДЕЛ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ИСПОЛНИТЕЛЯ

Научно-исследовательская работа с линиями клеток HEp-2, Vero, MCF- 7 на базе лаборатории ВолгГМУ на протяжении 2 лет. За этот период отработаны навыки ведения эксперимента по изучению цитотоксичности и генотоксичности фармацевтических субстанций на здоровые и раковые клетки. Работа предусматривала культивирование клеток в монослое и суспензии, подбор питательной среды, клоногенный анализ прикрепившихся клеток, фиксирование на стеклах, статистическую обработку и оценку полученных результатов спектрофотометрического измерения и другие этапы, необходимые для выполнения определенного эксперимента.

Результатами научно-исследовательской работы в лаборатории ВолгГМУ стали публикации, выступления на международных научно-практических конференциях молодых ученых и студентов с результатами исследований влияния фармацевтической субстанций на различные культуры клеток.

Также, имеется опыт участия в исследованиях НЦИЛС по оценке влияния фармацевтической субстанции, используемой при лечении COVID- 19, на гемореологию крови при помощи полуавтоматизированного и автоматизированного методов проведения тестов для определения показателей крови (АЧТВ, тромбиновое время, протромбиновое время).

ОСНОВНЫЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРОДУКТА

На отечественном рынке реактивы для определения антинуклеарного фактора АНФ были представлены рядом производителей, например, Euroimmun AG (Германия), Immco (США), BioSystems, (Испания), Medipan AG (Германия). Проведение НРИФ при помощи эпителиальных клеток для выявления АНФ производится только с использованием клеток линии HEp-2, поэтому аналоги такого диагностического стекла на рынке России не представлены.

Хотя диагностика аутоиммунных системных заболеваний соединительной ткани производится на основе выявления и других лабораторных факторов дополнительно (антитела к двуспиральной ДНК, антифосфолипидные антитела, антитела к Smith), обнаружение АНФ при помощи НРИФ является общим основополагающим критерием для постановки диагноза аутоиммунного заболевания соединительной ткани («золотым стандартом»).

КОНСТРУКТИВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

Готовое диагностическое стекло будет представлять собой стеклянную пластину стандартных размеров 76 x 26, толщиной 1 мм со шлифованными краями, стекло покрыто олеофобным тефлоновым покрытием, в котором не допускается наличие воздушных пузырей. На каждом стекле будет находиться десять лунок без такого покрытия, где будут зафиксированы эпителиальные клетки Нер-2.

Стекло будет поставляться в лаборатории от двух до пяти штук в вакуумном пакете в зависимости от запроса заказчика. Оно будет упаковано в вакуумный пакет для предотвращения высыхания и механической порчи прикрепленных клеток. Пакет промаркирован с указанием даты упаковки, срока хранения после вскрытия, срока и условий хранения до и после вскрытия упаковки.

Диагностическое стекло будет использоваться в соответствии со стандартной методикой определения антинуклеарного фактора непрямой реакцией иммунофлуоресценции с разведенной сывороткой крови пациента.

В стоимость продукции включена стоимость следующих составляющих: стекла с адгезивным покрытием, культуры клеток Нер-2, субстраты и питательные среды, необходимые для культивирования клеток, фиксирующий раствор, вакуумный пакет, вакуумный аспиратор.

Требования по патентной защите.

Нами будет разработана технология получения диагностического стекла с зафиксированными клетками Нер-2, поставки которого в Россию прекращены. Создание отечественного аналога обеспечивает бесперебойную возможность проведения столь важного теста в центрах диагностики.

Необходима патентная защита технология культивирования и фиксации клеток на стекло.

Отличительным признаком создаваемой продукции является возможность импортозамещения и распространения диагностического теста определения АНФ в лабораториях России.

План работ по проекту

Январь-март 2023

1. Нарботка клеток Нер2 и создания банка культуры для дальнейшего использования.
2. Разработка условий эффективного культивирования и прикрепления клеток на диагностических стеклах.

Март-май 2023

3. Фиксации клеток на предметном стекле с олеофобным покрытием. Июнь-октябрь 2023
4. Стабилизация фиксированных клеток на стеклах для их длительного хранения и транспортировки.
5. Разработка промышленного образца диагностического стекла с фиксированными клетками Нер-2.

Ноябрь-декабрь 2023

6. Разработка условий хранения образца диагностического стекла.
 7. Оформление приоритетной справки на объект интеллектуальной собственности.
 8. Маркетинговые исследования.
- Объем собственной материально-технической базы.

Для реализации проекта мы располагаем необходимой материально — технической базой ВолгГМУ и человеческими ресурсами.

Нам доступны: помещение для проведения работ с культурами клеток и оборудование (термостат TW-2 Elmi (Латвия), весы аналитические АВ 120 — 01 (Веста, Россия), автоматические дозаторы фиксированного и переменного объема производства «Ленпипет» (Россия), «ThermoLabsystems»

(Финляндия) и «Gilson» (Франция), емкости Шиффердекера, мешалки магнитные ММ1 (Чехия) и 1607 («ЛКВ», Швеция), микроскоп инвертированный МИБ-Р (ЛОМО, Россия), СО2 — инкубатор (Lamsystems, Россия), высокоскоростная центрифуга Tg116MW (Китай), ламинарный шкаф), а также питательные среды и дополнительные компоненты для начального роста и размножения клеток.

Для реализации проекта необходимо приобрести стекла с олеофобным покрытием, клетки Нер2, дополнительное оборудование, обновленные реагенты и питательных сред для культивирования клеток.

ПЛАН КОММЕРЦИАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА

Предполагаются выступления с докладами и демонстрациями на научно-практических конференциях. Заказчики продукта — муниципальные и частные клико-диагностическими лабораториями, научно -исследовательские центры, специализирующиеся на исследованиях аутоиммунных заболеваний соединительной ткани. В среднем, одна диагностическая лаборатория ежемесячно проводит 500 анализов на выявление заболеваний соединительной ткани, для чего ей требуется около 250 диагностических стекол. Планируемая себестоимость одного диагностического стекла 500 рублей, планируемая рыночная цена 800р. Планируемая прибыль с одной лаборатории в месяц будет составлять около 250 000 рублей. Предполагается заключение договоров на производство и поставку диагностического стекла с фиксированными клетками Нер2, а также продажа предметов интеллектуальной собственности.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

Организация: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

Проектная команда: Головерова Ю.А.¹, Мажейкин А.И., Аверьянов Р.С., Глазов М.Б.

1. Младший научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

АННОТАЦИЯ

Проект предназначен для проведения учёта факторов риска возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 85 субъектов РФ посредством автоматизированного заполнения: «Карты оценки факторов риска возникновения ИСМП в ОРИТ» (далее Карта) (Приложение № 1) врачом-эпидемиологом или должностным лицом, уполномоченным руководителем МО. Карта включает 3 раздела: «Данные о медицинской организации», «Данные о пациенте», «Факторы риска», которые сгруппированы на общие факторы риска (особенности состояния пациента, особенности лечебно-диагностического процесса) и на дополнительные факторы риска. В результате сформируются отчёты, которые позволят выявить среди пациентов факторы риска возникновения по 4 группам ИСМП: инфекции области хирургического вмешательства, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кровотока, инфекции мочевыводящих путей. На основе анализа полученных данных будут сформированы группы риска и проведено прогнозирование риска возникновения ИСМП среди пациентов ОРИТ.

Цель проекта: усовершенствовать систему эпидемиологического надзора и научно-обоснованный комплекс мероприятий, направленный на профилактику инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Задачи проекта:

1. Провести мониторинг уровня и структуры заболеваемости ИСМП среди пациентов ОРИТ.
2. Проанализировать этиологическую структуру и лекарственной устойчивости возбудителей ИСМП, выделяемых от пациентов ОРИТ.
3. Выявить доминирующие факторы риска распространения ИСМП среди пациентов ОРИТ.
4. Оценить влияние проекта на систему эпидемиологического надзора за ИСМП.
5. Усовершенствовать систему мероприятий по профилактике ИСМП в ОРИТ.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность выявления факторов риска возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, среди пациентов отделений реанимаций и интенсивной терапии

Ежегодно зарубежные и отечественные авторы отмечают, что во всём мире уровень заболеваемости ИСМП, среди пациентов в ОРИТ варьирует, в основном, от 1,5 до 30%, а по отдельным исследованиям — до 60%. При этом авторы описали, что в структуре заболеваемости ИСМП среди пациентов ОРИТ преобладает вентилятор-ассоциированная пневмония, за которой следуют катетер-ассоциированные инфекции кровотока и мочевыводящих путей. Так, Diaz Hogberg L. et al., опубликовал, что на примере только Европейского региона в 2012 г. из более 110 тыс. пациентов, наблюдавшихся в ОРИТ, более 48 часов, у 5,3% была диагностирована пневмония, у 92% из них пневмония была приобретена вследствие проведения интубации. В среднем, показатель инцидентности составил 6,4 случая пневмонии на 1000 пациенто/дней. Средняя инцидентность пневмонии после корректировки по количеству дней интубации составила 10,1 случая на 1000 дней интубации [1,2]. Zhou Q. описал, что в университетской больнице (Китай) в ОРИТ среди более 51 тыс. пациентов зарегистрированы случаи ИСМП у 1709 (3,31%) [3].

Авторы по результатам своих исследований выявили, что наиболее часто выделяемыми возбудителями ИСМП от пациентов в ОРИТ являются представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.) и семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.), их частота варьирует от 62% до 72%, а затем грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Coagulase-negative staphylococci* и *Enterococcus*). Возбудителями, вызывавшими пневмонию, ассоциированную с интубацией, в Европе в 2012 г. были *Pseudomonas aeruginosa* (16,6%), *Staphylococcus aureus* (14,6%), *Klebsiella* spp. (10,8%), *E. coli* (10,0%), *Candida* spp. (8,3%), *Enterobacter* spp. (6,8%), *Acinetobacter* spp. (4,8%), *Enterococcus* spp. (3,6%), *Stenotrophomonas maltophilia* (3,6%), *Serratia* spp. (3,5%) [1, 2, 4].

Многие исследователи неоднократно доказали, что основными факторами риска возникновения ИСМП среди пациентов ОРИТ являются сниженная резистентность организма, большая вероятность колонизации условно-патогенными микроорганизмами, наличие сопутствующих заболеваний, парентерального питания, длительного применения антибактериальных препаратов, длительности проведения терапевтических, диагностических и иных мероприятий [1-7]. В целях реализации проекта разработана «Карта оценки факторов риска возникновения ИСМП в ОРИТ». В 2022 г. получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2022612551 Российская Федерация. Карта оценки факторов риска возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях реанимации и интенсивной терапии / Ю.А. Головерова, А.И. Мажейкин, Р.С. Аверьянов, М.Б. Глазов; заявитель и правообладатель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — № 2022612166; заявл. 28.02.2022; опубл. 28.02.2022. — 1 с. (Приложение № 2).

Основные целевые группы (госпитализированные пациенты ОРИТ), на которые направлен проект:

1. Пациенты после хирургической операции;
2. Пациенты с наличием или отсутствием сопутствующих заболеваний или воспалительного процесса до операции;
3. Пациенты с ослабленным иммунитетом;
4. Пациенты длительно пребывающие в ОРИТ;
5. Пациенты, которым медицинский персонал применял инвазивные манипуляции.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИЙ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Ежегодно зарубежные и отечественные авторы описывают, что во всём мире послеоперационные осложнения чаще регистрируются среди пациентов ОРИТ. Поскольку данная группа пациентов имеет сопутствующие заболевания, нарушенный гомеостаз, сниженную резистентность организма, большую вероятность колонизации условно-патогенными микроорганизмами, тяжесть состояния [1, 9, 10].

Вместе с тем, Григорьевская З.В. с соавт. установили множественную лекарственную устойчивость (MDR) 36 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов и с объектов госпитальной среды ОРИТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в сентябре 2013 г. По результатам исследования авторы выявили 22 штамма с биотипом 77744372 (16 — от пациентов и 6 — с объектов госпитальной среды) и 14 штаммов с биотипом 77744272 (13 — от пациентов и 1 — с объектов госпитальной среды). Полученные штаммы *Klebsiella pneumoniae* отличались большей резистентностью к цефалоспорином III, IV поколения и меропенему. Авторы доказали контактный путь передачи, так как штаммы *Klebsiella pneumoniae* представленные биотипами 77744372 и 77744272 были обнаружены как на предметах внутрибольничной среды, так и у 4 из 6 (66,6%) пациентов с бактериемией, вызванной MDR штаммами *Klebsiella pneumoniae*, у которых через 2-4 суток отмечен летальный исход. Причина смерти — сепсис [12]. Suzon G. et al. провели исследование в ОРИТ госпиталя (Франции), которое позволило впервые в данной стране выявить, вспышку вызванную штаммами *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующими ОХА-48 карбапенемазы. Авторы проанализировали 17 изолятов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазу типа ОХА-48, полученных от 10 пациентов с апреля по июнь 2010 г. В итоге отмечено, что семь пациентов были инфицированы, из которых пятеро лечились чаще карбапенемом, и пять пациентов умерли. Молекулярный анализ показал, что изоляты принадлежали к одному клону, который содержал плазмиду, несущую ген blaОХА-48, и совместно продуцировал β-лактамазы двух типов ферментов: СТХ-М-15 и ТЕМ-1 [13]. Интересно, что авторы связывают появление вспышек, связанных с *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующим ОКСА-48, проявляют MDR к карбапенемам [13]. Кроме того, в настоящее время идентификация многих возбудителей ИСМП проводится с помощью посева образцов, что может занять несколько дней. Рутинное назначение антибиотиков широкого спектра действия среди пациентов, не имеющих осложнений, приводит к риску развития устойчивых к антибиотикам штаммов [12-15].

В связи с этим, прогнозирование ИСМП среди пациентов ОРИТ необходимо для предотвращения новых случаев ИСМП и летальных исходов. В результате врачи смогут выявить пациентов с высоким риском ИСМП, а также предотвратить случаи ИСМП и летальные исходы [16]. Например, Vasudevan A. et al. провели проспективное исследование в медицинском центре Национального университета Сингапура с применением многофакторного регрессионного анализа, при котором пациенты с госпитальными инфекциями, вызванными резистентными грамотрицательными бактериями сравнивались с пациентами без инфекции. В результате, по независимым факторам риска сформулирована шкала GSDCS (Gram — грамотрицательные бактерии, выделенные от пациентов в течение последних 6 месяцев до операции, Surgery — прием антибактериальных препаратов до операции до выявления резистентных грамотрицательных бактерий, Dialysis — проведение

диализа при терминальной стадии почечной недостаточности, Carbapenem — применение карбапенемов в течение последних 6 месяцев, Stay — госпитализация в ОРИТ более 5 дней), и подтверждена дискриминационная способность балла GSDCS. Оценка по шкале позволила ранжировать пациентов по группам риска инфицирования [17]. Затем Boyd S.E. et al. в исследовании случай-контроль на базе двух больниц Лондона доказали, что балл GSDCS, разработанный в Сингапуре, также показал хорошие результаты и позволил выявить риск инфицирования ИСМП среди пациентов ОРИТ [18].

ЭТАПЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОЕКТА

План по реализации проекта включает поэтапное внедрение (Рисунок 1):
 на I этапе — ОРИТ г. Москвы (до 31 декабря 2023 года),
 на II этапе — ОРИТ Пилотного проекта «Совершенствование мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (до 31 декабря 2023-2024 года),
 на III этапе — ОРИТ 85 субъектов РФ (до 31 декабря 2023-2025 года).

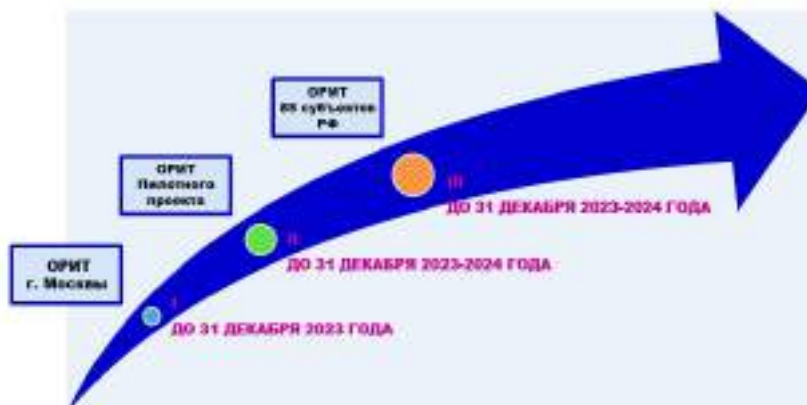


Рисунок 1 — Этапы внедрения проекта

ПЕРСПЕКТИВА РАЗВИТИЯ И ПОТЕНЦИАЛ ПРОЕКТА

В перспективе дальнейшего внедрения проекта среди пациентов ОРИТ в МО 85 субъектов РФ на основе количественных и качественных показателей (таблица № 1):

1. Выполнится эпидемиологический анализ заболеваемости ИСМП с использованием стандартного определения случая.
2. Устаноятся доминирующие факторы риска распространения ИСМП.
3. Определятся особенности мероприятий по профилактике ИСМП.
4. Сформируется опыт прогнозирования случаев ИСМП.
5. Увеличится количество медицинского персонала, прошедшего обучение по вопросам выявления и профилактики ИСМП среди пациентов ОРИТ.

Таблица № 1 — Количественные и качественные показатели результатов проекта

№ п/п	Количественные показатели результатов проекта	Качественные показатели результатов проекта
1.	Удельный вес обследованных пациентов с диагнозом ИСМП среди пациентов ОРИТ	Обеспечится выявление новых случаев ИСМП в МО субъектов РФ
2.	Динамика заболеваемости ИСМП среди пациентов ОРИТ по нозологическим группам	Усовершенствуется диагностический блок-системы эпидемиологического надзора за ИСМП на уровне научно-исследовательской организации
3.	Структура заболеваемости ИСМП среди пациентов ОРИТ	Сформируется опыт прогнозирования случаев ИСМП
4.	Количество заболевших ИСМП и показатели лабораторного исследования в ОРИТ	Увеличится количество медицинского персонала, прошедшего обучение по вопросам выявления и профилактики ИСМП
5.	Структура возбудителей ИСМП, выделенных из объектов внешней среды ОРИТ	Уменьшится экономический ущерб от заболеваемости ИСМП и др.
6.	Структура возбудителей ИСМП, выделенных от пациентов ОРИТ, по нозологическим группам	
7.	Показатель лекарственной устойчивости возбудителей ИСМП, выделяемых от пациентов ОРИТ	
8.	Выявление факторов и групп риска возникновения ИСМП среди пациентов ОРИТ по нозологическим группам	
9.	Выявление проводимых мер профилактики среди пациентов ОРИТ	

Технические требования для реализации проекта

Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК. ОС: Windows 7/10/server 2008/2012, Linux.

ОПЫТ УСПЕШНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТОВ

В соответствии с поручением Председателя Правительства РФ Д.А. Медведева от 26 декабря 2016 года реализован Пилотный проект: «Совершенствование мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным отечественных и зарубежных авторов, на уровне некоторых ОРИТ уже внедрено программное обеспечение. Например, интеллектуальная информационная система IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (Нидерланды) и медицинская информационная система «Divisy dot» (Россия) обеспечивает сбор данных, документооборот и помощь медицинскому персоналу в выборе клинических решений среди пациентов ОРИТ на основе принципов доказательной медицины, а также программа «T-DOC» для системы

документирования, контроля и учета инструментов в центральных стерилизационных отделениях [19].

Однако, в существующей системе эпидемиологического надзора и контроля за ИСМП отсутствуют единые стандарты определения случая, а также не регламентирован учёт основных и дополнительных факторов риска возникновения ИСМП по 4 группам: инфекций области хирургического вмешательства, инфекций нижних дыхательных путей, инфекций кровотока, инфекций мочевыводящих путей, которые наиболее часто регистрируются среди пациентов ОРИТ.

Поэтому в современных условиях важно отметить актуальность выявления факторов риска возникновения ИСМП среди пациентов ОРИТ:

- для организаторов здравоохранения, специалистов Роспотребнадзора в целях выполнения пересмотра и дополнения разработанных алгоритмов, стандартов оказания медицинской помощи и нормативных документов, для облегчения работы медицинского персонала и повышения точности принятия клинических решений, что в итоге сократит длительность госпитализации, повлияет на обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской помощи и на летальность.
- для внедрения научно-обоснованных мер профилактики.

Таким образом, при реализации проекта врачи смогут применить индивидуальный подбор антибактериальных препаратов с учётом групп риска инфицирования ИСМП и прогнозировать новые случаи ИСМП среди пациентов ОРИТ, что обеспечит рациональное использование финансовых ресурсов МО. В перспективе снизится антибиотикорезистентность возбудителей ИСМП, организуется проведение своевременных мер профилактики риска заболеваемости ИСМП среди пациентов ОРИТ. Однако, необходимы дополнительные исследования в части получения новых клинических данных о факторах риска возникновения ИСМП и поиск новых методов прогнозирования ИСМП среди пациентов ОРИТ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. 10 фактов о безопасности пациентов [Электронный ресурс]. — Режим доступа: URL: https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/ru/ (07.10.2020).
2. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis // *Lancet*. — 2011. — V. 377. — P. 228-241. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61458-4.
3. Zhou Q, Fan L, Lai X, Tan L, Zhang X. Estimating extra length of stay and risk factors of mortality attributable to healthcare-associated infection at a Chinese university hospital: a multi-state model // *BMC Infect Dis*. — 2019. — № 19. — P. 975. DOI: 10.1186/s12879-019-4474-5.
4. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level. World Health Organization (November, 2016). <https://www.who.int/infection-prevention/publications/ipcccomponents-guidelines/en/>.
5. Stone PW. Economic burden of healthcare-associated infections: an American Perspective // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. — 2009. V. 9 (5). — P. 417-422. DOI: 10.1586/erp.09.53.
6. Diaz Hogberg L, Weist K, Suetens C, Griskeviciene J, et al. ECDC Surveillance Report Annual epidemiological report Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. 2014; 1–23 pp.

7. ECDC. Focus on healthcare-associated infections (HAI), Annual epidemiological report 2008. http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/HAI/Documents/2008_HAI_special_chapter.pdf // Eur. Cent. Dis. Prev. Control. 2008; 16-38 pp.
8. Davies T.A., Queenan M., Morrow B.J., Shang W., Amsler K., He W., Lynch A.S., Pillar C., Flamm R.K. Longitudinal survey of carbapenem resistant and resistance mechanisms in Enterobacteriaceae and non-fermenters from USA in 2007-2009 // J. Antimicrobial Chemother. 2011. — Vol. 66. — P. 2298-2307. — doi: 10.1093/jac/dkr290.
9. Park Y.J., Yu J.K., Park K.J., Park Y.G., Lee S., Kim S.Y., Jeong S.H. Prevalence and contributing factors of nonsusceptibility to imipenem and meropenem in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* // Microbiol. Infect. Dis. — 2011. — Vol. 71. — P. 87-89.
10. Poirel L., Potron A., Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace // J. Antimicrob Chemother. 2012. — Vol. 67. — № 7. — P. 1597-606. doi: 10.1093/jac/dks121.
11. Carrër A., Poirel L., Eraksoy H., Cagatay A.A., Badur S., Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey // Antimicrob Agents Chemother. 2008. — Vol. 52. — № 8. — P. 2950-2954. doi: 10.1128/AAC.01672-07.
12. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Вспышка внутрибольничной инфекции, вызванной мультирезистентными (MDR) штаммами *K. pneumoniae* // Сибирский онкологический журнал. — 2014. — № 2. — С. 5-8.
13. Cuzon G., Ouanich J., Gondret R., Naas T., Nordmann P. Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France // Antimicrob Agents Chemother. — 2011. — Vol. 55. — № 5. — P. 2420-2423. doi: 10.1128/AAC.01452-10.
14. Poirel L., Potron A., Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace // J Antimicrob Chemother. — 2012. Vol. 67. № 7. P. 1597-1606. doi: 10.1093/jac/dks121.
15. Pearl A., Bar-Or D. Using artificial neural networks to predict potential complications during trauma patients' hospitalization period // Stud Health Technol Inform. — 2009. — Vol. 150. — P. 610-614.
16. Chang Y.J., Yeh M.L., Li Y.C., Hsu C.Y., Lin C.C., Hsu M.S., Chiu W.T. Predicting hospital-acquired infections by scoring system with simple parameters // PLoS One. — 2011. — Vol. 6. — № 8. — P. e23137. — doi: 10.1371/journal.pone.0023137.
17. Vasudevan A., Mukhopadhyay A., Li J., Yuen E.G., Tambyah P.A. A prediction tool for nosocomial multi-drug Resistant Gram-Negative Bacilli infections in critically ill patients — prospective observational study // BMC Infect Dis. — 2014. — Vol. 14. — P. 615. — doi: 10.1186/s12879-014-0615-z.
18. Boyd S.E., Vasudevan A., Moore L.S.P., Brewer C., Gilchrist M., Costelloe C., Gordon A.C., Holmes A.H. Validating a prediction tool to determine the risk of nosocomial multidrug-resistant Gram-negative bacilli infection in critically ill patients: A retrospective case-control study // J Glob Antimicrob Resist. — 2020. Vol. 22. — P. 826-831. doi: 10.1016/j.jgar.2020.07.010.

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ЛИПОСОМ ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В МОЗГ

Организация: ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

Проектная команда: Гордеева Д.С.¹, Мустафин Р.И.²

1. Аспирант Института фармации 3-го года обучения

2. Доцент, кандидат фармацевтических наук

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день распространенность заболеваний нервной системы в мире растет. Каждый год в России от нейродегенеративных заболеваний умирает около 100 тыс.

человек, и количество смертей увеличивается. Согласно данным Росстата, прирост смертности от заболеваний нервной системы за 2018 г. составил 22,5%, а в 2020 г. — ещё 20,9% [5]. И такая тенденция, к сожалению, наблюдается и в этом году, что также связано с осложнениями после перенесенной коронавирусной инфекции [7]. К заболеваниям нервной системы относят нейродегенеративные расстройства (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), психические нарушения (шизофрению), инфекционные процессы (менингиты, энцефалиты), рассеянный склероз и др.

Лечение нейродегенеративных расстройств связано со сдерживанием их развития и уменьшением проявления симптомов. Пока лекарственное вещество (ЛВ) достигнет мишени — головного мозга, оно пройдет через много стадий превращений: действие ферментов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эффект первого прохождения в печени и влияние клеток крови в системном кровотоке. Но самой большой преградой для активного компонента лекарственного препарата (ЛП) является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который не пропускает в головной мозг чужеродные, гидрофильные частицы или молекулы с высокой молекулярной массой. Все эти процессы влияют на конечную концентрацию активного вещества, которая достигнет мишени в центральной-нервной системе (ЦНС). Для решения этой проблемы возможно введение ЛВ интраназально, в результате чего, всасывание активных компонентов ЛП происходит в обонятельной области носа, и по нервным волокнам обонятельных лукович ЛВ проникает непосредственно в головной мозг, минуя ГЭБ. Вдобавок к этому интраназальный способ доставки ЛВ является удобным и предпочтительным для пациента, а также может быть использован в качестве экстренной терапии [6].

Однако, интраназальная доставка лекарственных средств (ЛС) имеет и свои недостатки. В носовой полости в сутки выделяется до 500 мл муконазального секрета. В результате, все, что попадает в нос быстро смывается слизью и попадает в ЖКТ. Поэтому стоит задача разработать систему доставки ЛВ, которая бы увеличила время пребывания лекарства на слизистой носа или скорость проникновения вещества в ткани [1].

Отличным контейнером для лекарства являются липосомы. Они представляют собой наноразмерные липофильные бислойные везикулы с гидрофильным содержимым — раствором ЛВ. Выход активного вещества из липосом происходит в результате контакта с клеточной мембраной с последующим эндоцитозом и обменом липидов. Ввиду того, что в состав липосом входят липиды природного и животного происхождения, они отлично усваиваются организмом человека. Это, в свою очередь, повышает биосовместимость и снижает возмож-

ность возникновения нежелательных лекарственных реакции (НЛР), в том числе, аллергий [2] Наше исследование направлено на получение и изучение модифицированных липосом, которые могли бы задержаться на слизистой носа, с целью их интраназального применения и доставки психотропных ЛВ в головной мозг для лечения неврологических расстройств.

ПОЛУЧЕНИЕ ЛИПОСОМ

Липосомы получали методом «гидратация липидной пленки» [2]. Для этого готовили раствор липидов в органическом растворителе и выпаривали в среде инертного газа — азота с целью получения липидной пленки. Затем проводили гидратацию полученного липидного слоя в среде фосфатного буфера (pH 7,4). Через час проводили перемешивание на вортексе VORTEX Genius 3 (ИКА, Германия) для получения суспензии и образования липосомальных частиц. Посредством ультразвука уменьшали размер липосом в УЗ-бане Ultrasonic Water Bath — UB-505 (Thermoline Scientific, Австралия). Для удаления лишних липидов из раствора суспензию липосом центрифугировали в течение 30 минут с применением Eppendorf MiniSpin (Eppendorf AG, Германия). В ходе исследования были получены немодифицированные липосомы (НМЛ) и липосомы функционализированные полиэтиленгликолем (ПЭГ) и ПЭГ-малеимидом с целью повышения пенетрирующих и мукоадгезивных свойств частиц [3]. Всего в исследовании получено и исследовано 5 типов модифицированных липосом (МЛ 1, МЛ 2, МЛ 3, МЛ 4, МЛ 5) с введением в состав липосом ПЭГа с разной молекулярной массой.

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛИПОСОМ

С целью подтверждения образования липосом и физико-химических характеристик частиц был метод динамического рассеивания света (ДРС) на приборе Zetasizer Nano-ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Диаметр полученных частиц находится в диапазоне $80 — 91 \pm 1$ нм (Рисунок 1). Наличие в структуре липосом ПЭГа не оказывает существенного влияния на размер частиц. Индекс полидисперсности (Pdi) не превышает значения 0,233, что указывает на однородность системы. Для оценки стабильности частиц в течение времени ДРС суспензии липосом повторили через месяц (Рисунок 2). В результате было доказано, что система стабильно в течение месяца, диаметр частиц значительно не изменяется при хранении в холодильнике. Результаты ДРС липосом после и через месяц после получения представлены в Таблице 1.

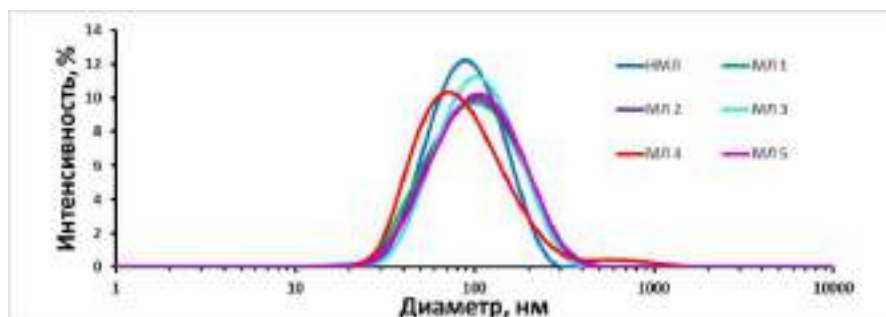


Рисунок 1 — Диаметр немодифицированных (НМЛ) и модифицированных (МЛ) липосом

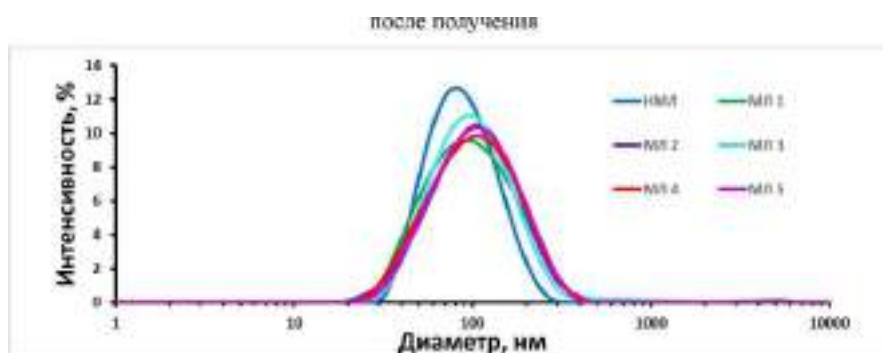


Рисунок 2 — Диаметр немодифицированных (НМЛ) и модифицированных (МЛ) липосом через месяц после получения

Таблица 1 — Результаты ДРС немодифицированных (НМЛ) и модифицированных (МЛ) липосом через месяц после получения.

Образец	Диаметр (нм)	Pdi
После получения		
НМЛ	81 ± 1	0,150
МЛ 1	86 ± 1	0,209
МЛ 2	89 ± 1	0,211
МЛ 3	91 ± 1	0,193
МЛ 4	87 ± 1	0,223
МЛ 5	91 ± 1	0,205
Через 1 месяц после получения		
НМЛ	80 ± 1	0,155
МЛ 1	84 ± 1	0,212
МЛ 2	89 ± 1	0,214
МЛ 3	90 ± 1	0,197
МЛ 4	89 ± 1	0,219
МЛ 5	91 ± 1	0,206

Исследование мукоадгезивных и проникающих свойств липосом Следующим этапом нашей работы было доказать мукоадгезивные свойства полученных частиц, т.е. их способность задерживаться на слизистой ткани посредством взаимодействия с тиольными группами муцина в составе мукуса. Для этого мы наносили суспензию липосом, загруженных флуоресцеином натрия, на слизистую оболочку носовой перегородки овцы и проводили смыв искусственной назальной жидкостью (рН 5,8) в течение 1 ч. Затем через определённые промежутки времени получали снимки изолированной слизистой в УФ-свете (Рисунок 3) на приборе UVP iBox Scientia (Analytik Jena GmbH, Германия). Данный метод изучения способности к удерживанию на слизистой был разработан научной группой В.В. Хуторянского [2,4]. В качестве отрицательного контроля использовался флуоресцентно-меченный декстран.



Рисунок 3 — Исследование удерживаемости частиц на изолированной слизистой носа овцы в УФ -свете в течение 60 минут

Обработка полученных снимков проводилась с помощью программного обеспечения ImageJ. На основании полученных данных был построен график зависимости удерживаемости (%) частиц на изолированной слизистой носа овцы в течение 60 минут. Была проведена статистическая обработка полученных результатов с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), где $p < 0,05$ был зафиксирован в качестве критерия статистической значимости. Согласно полученным результатам, можно заметить, что МЛ 4 задерживаются на слизистой (Рисунок 4). Это связано с тем, что в химическую структуру липидов входит ПЭГ, который увеличивает проникающую способность липосом.

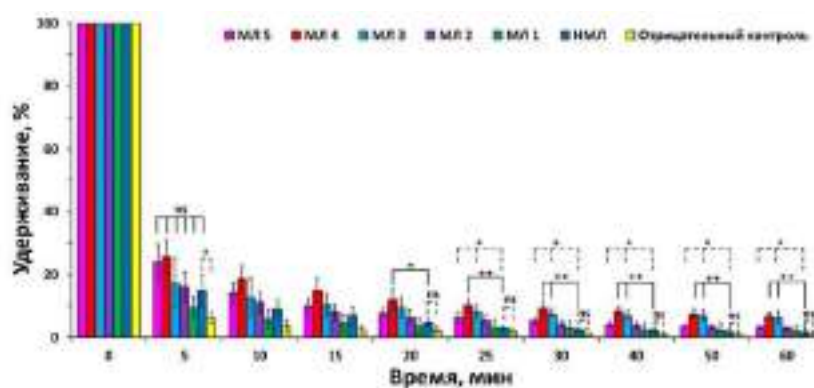


Рисунок 4 — График зависимости удерживаемости частиц на изолированной слизистой носа овцы в течение 60 минут.

Для подтверждения данной теории мы провели дополнительные исследования липосом по изучению проникновения частиц, загруженных флуоресцеином натрия, в слизистую оболочку носа овцы [2]. Для этого суспензию липосом наносили на изолированную слизистую носа овцы. Через определённые промежутки времени (0, 5, 15, 30 мин) слизистую помещали в среду для криомикротомии и замораживали при -40°C . Затем проводили поперечный срез на криостате

Microm HM525 (Thermo Scientific, США), толщина среза — 100 мкм. После чего получали снимки среза в УФ-свете (Рисунок 5) на приборе UVP iBox Scientia (Analytik Jena GmbH, Германия).

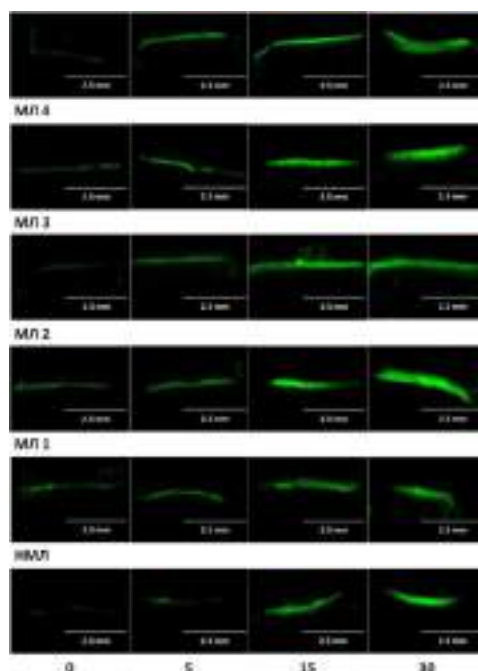


Рисунок 5 — Исследование проникающих свойств липосом на изолированной слизистой носа овцы в УФ -свете в течение 30 минут

Для обработки полученных снимков использовали программное обеспечение ImageJ (Рисунок 6). Также была проведена статистическая обработка полученных данных с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), где $p < 0,05$ был зафиксирован в качестве критерия статистической значимости. Полученные результаты коррелируют с данными по изучению мукоадгезии. МЛ 4 глубоко проникают в слизистую. Это, в свою очередь, может повысить биодоступность (БД) препаратов при интраназальной доставке ЛВ в мозг.

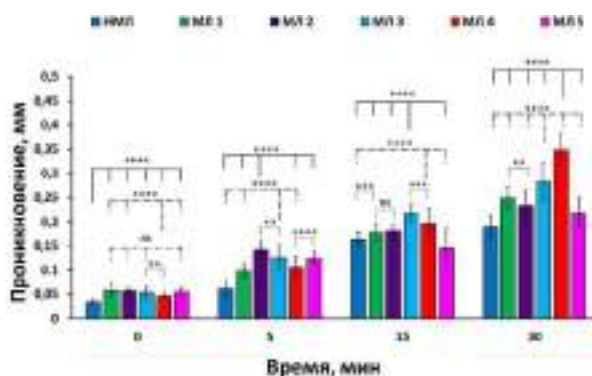


Рисунок 6 — График зависимости проникновения частиц в изолированную слизистую носа овцы в течение 30 минут

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования нами были сделаны следующие выводы:

- Отработана методика получения липосом методом «гидратация липидной пленки».

- Получены немодифицированные липосомы и липосомы, функционализированные ПЭГом, размер частиц 80 ± 1 нм.
- Изучена стабильность полученных липосом, в течение месяца, при хранении в холодильнике, размер липосом не изменяется. Система — стабильна.
- Проведено исследование мукоадгезии липосом, нагруженных флуоресцеином натрия, на изолированной слизистой носа овцы. МЛ 4 задерживаются на изолированной слизистой носа овцы.

Изучена проникающая способность липосом в слизистую носа овцы. МЛ 4 проникают в течение 30 минут на глубину 0,4 мм.

В результате, можно сделать заключение, что МЛ 4 являются перспективными для дальнейшего изучения с целью интраназальной доставки ЛВ в мозг. Следующим этапом будет — загрузка липосом психотропным ЛВ и исследование высвобождения активного компонента *in vitro* на приборе «Диффузионная ячейка Франца», а затем эксперименты *in vivo* на лабораторных животных.

Использование функционализированных липосом повысит БД препаратов при интраназальном пути введения ЛВ, за счет увеличения скорости процессов проникновения на поверхности слизистой. Антипсихотропный эффект ЛВ будет достигаться быстрее. А применение капель в нос, вместо инъекционных лекарственных форм (ЛФ), для лечения заболеваний нервной системы станет более предпочтительным, безболезненным и удобным для пациента.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc LJ, Le Guen M, Fischler M, Devillier P. Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration: focus on opioids. *Pharmacol Ther.* 2012;134(3):366-79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.03.003.
2. Kaldybekov DB, Tonglairoum P, Opanasopit P, Khutoryanskiy VV. Mucoadhesive maleimide-functionalised liposomes for drug delivery to urinary bladder. *Eur J Pharm Sci.* 2018; 111:83-90. doi: 10.1016/j.ejps.2017.09.039.
3. Porfiryeva, Natalia & Moustafine, Rouslan & Khutoryanskiy, Vitaliy. (2020). PEGylated Systems in Pharmaceutics. *Polymer Science, Series C.* 62. 62-74. 10.1134/S181123822001004X.
4. Porfiryeva NN, Semina II, Salakhov IA, Moustafine RI, Khutoryanskiy VV. Mucoadhesive and mucus-penetrating interpolyelectrolyte complexes for nose-to-brain drug delivery. *Nanomedicine.* 2021; 37:102432. doi: 10.1016/j.nano.2021.102432.
5. Медвестник: [Электронный ресурс]: Росстат зарегистрировал рекордный рост смертности от болезней нервной системы, 2018. URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Rosstat-zaregistroval-rekordnyi-rost-smernosti-ot-boleznei-nervnoi-sistemy.html> (дата обращения: 10.09.2022)
6. Порфирьева Н.Н., Семина И.И., Мустафин Р.И., Хutoryanskiy В.В. Интраназальное введение как способ доставки лекарств в головной мозг (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2021;10(4):117-127. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4-117-127>
7. РБК: [Электронный ресурс]: Росстат назвал основные причины смертности на фоне пандемии, 2021. URL: <https://www.rbc.ru/economics/14/06/2021/60c3a4899a79476c883e763d> (дата обращения: 10.09.2022)

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ И НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БИОАКТИВНОГО БИОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ РАСТВОРИМОЙ ФАЗЫ, СТАБИЛИЗИРОВАННОГО ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Организация: ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России

**Проектная команда: Гребень А.И., Рачин А.П., Гильмутдинова И.Р.,
Еремин П.С., Костромина Е.Ю., Марков П.А.**

ВВЕДЕНИЕ

Проблема ран и раневой инфекции остается актуальной на протяжении всей истории медицины. Кожные раны классифицируются по характеру заживления, глубине, количеству раневого отделяемого и т. д.). Процесс восстановления кожных повреждений является сложным и динамичным, зависящим как от локальных (бактериальная контаминация, оксигенация, наличие инородных тел и т. д.), так и от системных факторов (возраст, хронические заболевания, прием медикаментов и т. д.) [1]. Учитывая весь комплекс факторов, можно сделать вывод, что лечение ран консервативными методами не всегда приводит к ожидаемым результатам [2]. Несмотря на то, что все методики лечения включают в себя защиту раневой поверхности от агрессивной внешней среды и патогенов, большая часть перевязочных средств не соответствуют современным представлениям медицины. Ключевым фактором в снижении их эффективности можно назвать однонаправленность действия в кожном повреждении — либо адсорбционная способность повязки, либо антисептическая, либо протеолитическая и т. д. Другой трудностью является ускоренная регенерация — восстановление утраченного кожного покрова. Зачастую при перевязках новообразованная ткань травмируется, что приводит к болевым ощущениям у пациента, а процесс заживления раны затягивается на длительное время [3,4].

Несмотря на существенные различия в типах раневых поверхностей и особенностей протекания раневых процессов, можно сформулировать основные структурно-функциональные требования, предъявляемые к современным перевязочным материалам. Они должны обладать пластичностью, биосовместимостью, газопроницаемостью, а также обеспечивать механическую защиту раневой поверхности от внешней среды.

В связи с вышеизложенным, целью проекта является создание и исследование биологических свойств биоактивного биопластического материала на основе растворимой формы стабилизированного внеклеточного матрикса. Данное исследование позволит создать эффективное раневое покрытие, которое создаст оптимизированное микроокружение для клеток поврежденной ткани, сократив период лечения и реабилитации пациентов с глубокими ожогами.

Для выполнения первого этапа НИР были поставлены следующие задачи:

1. Проведение экспериментальных исследований для определения технологии разработки биоматериала на основе растворимой формы внеклеточного матрикса, включая входной и выходной контроль сырья.

2. Лабораторные исследования физико-химических свойств лабораторных образцов сырья для разрабатываемого биоматериала.
3. Лабораторные исследования токсичности и биосовместимости лабораторных образцов сырья для разрабатываемого биоматериала в условиях *in vitro* на клеточных культурах.

В ходе выполнения проекта будут получены следующие результаты:

1. Разработанная технология создания биоактивного биопластического материала. Протокол стерилизации готовой тканеинженерной конструкции.
2. Результаты по оценке физических и биологических свойств биоактивного биопластического материала *in vitro*.
3. Результаты по безопасности и эффективности применения биоактивного биопластического материала в эксперименте на животной модели глубокого термического ожога.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Анализ рынка современных раневых покрытий

В зависимости от механизма взаимодействия с тканями организма можно выделить традиционные, интерактивные и биоактивные раневые покрытия. К традиционным перевязочным материалам относятся марля, вата, пластыри, салфетки и т. д. Их функция — механическая защита раны от внешней среды и поглощение экссудата, они доступны и просты в использовании, однако не удовлетворяют современной стратегии заживления ран и часто их применение сопровождается травматизмом во время многократных перевязок и высыханием раневого ложа.

По мере развития технологий появились интерактивные раневые покрытия, которые кроме обеспечения защитной функции, также формируют оптимальные условия для репарации раневой поверхности. Они непосредственно взаимодействуют с раневым ложем способствуя протеканию регенеративных процессов: удаляют излишки экссудата, формируют влажную среду с оптимальным pH, обеспечивают газообмен, предотвращают бактериальную контаминацию [8,9]. К интерактивным можно отнести пленочные, гидроколоидные, губчатые, гидрогелевые и гидрофибры.

В отличие от интерактивных материалов, биоактивные нацелены на все фазы заживления раневой поверхности либо путем прямого взаимодействия с клетками, либо опосредованно через внутриклеточный матрикс. Они модулируют клеточные сигнальные пути, тем самым запуская рост, дифференциацию и функционирование ключевых участников процесса заживления, таких как фибробласты, кератиноциты, макрофаги и эндотелиальные клетки [8, 10]. Расширенный спектр действия биоактивных раневых покрытий по сравнению с интерактивными открывает новые возможности местного лечения хронических ран с признаками некроза, а также инфицированных раневых поверхностей. К биоактивным раневым покрытиям относятся материалы на основе биологически активных полимеров природного происхождения. Среди таких продуктов особого внимания заслуживают материалы на основе коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты, являющихся компонентами внеклеточного матрикса и участвующих в восстановлении поврежденных структур дермы. Основным преимуществом использования этих компонентов является их способность к расщеплению в живых средах до более простых соединений, не являющихся токсичными для клеток и тканей организма. [11, 12,13 19]

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования были выполнены на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы

При выполнении работы были использованы следующие реактивы и расходные материалы:

- водный раствор хлоргексидина биглюконата 0,05% (Косметик Ленд, Россия);
- культуральная среда DMEM (Gibco, США);
- Антибиотик Пенициллин (25000 Ед.) (ПанЭко, Россия);
- L-Глютамин (StemCell Technologies, США);
- 0,25% раствор трипсина-EDTA (StemCell, США);
- 0,02% раствор Версена (ПанЭко, Россия);
- Фосфатно-солевой буфер 1xD-PBS (StemCell, США);
- SYTOX Green (Invitrogen, USA);
- 0,1% тритон X — 100 (AppliChem, Испания);
- FBS, эмбриональная телячья сыворотка (Gibco, США);
- Коллаген биоактивный (Лаона Лаб, Россия);
- Эластин биоактивный (Лаона Лаб, Россия);
- Гиалуроновая кислота (Лаона Лаб, Россия);
- Культуральные флаконы (T25, T75, T150) (Corning, США);
- Фильтрационная система 500 мл (Corning, США);
- Пипетки серологические (5, 10, 25 мл) (Corning, США);
- Пробирки стерильные 50 мл (Corning, США);
- Чашки Петри d-35 mm (Corning, США).

В работе использовали коммерческую культуру клеток фибробластов кожи человека HDF (Cell Applications, США, кат. № 106K-05a).

При выполнении работы было использовано следующее оборудование:

- Магнитная мешалка MR Hei-Tec Package (Heidolph Rus, Россия);
- Ламинарный шкаф СЛШ-1,8 ЗП (Lamsystems, Россия);
- Ультрафиолетовые лампы FOTON-2 (Beauty Star, Китай);
- Весы аналитические Pioneer New PX224 (Ohaus, США);
- CO₂-инкубатор Мод. 3427 (Thermo Scientific, США);
- Автоматический счетчик клеток Vi-Cell XR (Beckman Coulter, США);
- Центрифуга Sorvall BIOS 16 (Thermo Scientific, США);
- Водяная баня VMH150 (Beckers, Италия);
- Электронный микроскоп Olympus BX 41 (Olympus, Германия);
- Автоматический дозатор для серологических пипеток (Gilson Macroman, США);
- Конфокальный микроскоп ZEISS LSM 900 (Carl Zeiss, Германия);
- Инвертированный флуоресцентный микроскоп Zeiss Axiovert 200M (Carl Zeiss, Германия);
- Сканирующий блок для конфокального микроскопа LSM-510 META (Carl Zeiss, Германия).

ПОЛУЧЕНИЕ БИОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

В своих исследованиях Рахматуллин Р.Р. и др. описывают новый метод получения БМ путем фотохимической сшивки гиалуроновой кислоты [5]. В качестве исходных компонентов было принято решение использовать коллаген, эластин и гиалуроновую кислоту, в пропорции, примерно равной соотношению в дерме взрослого человека (К 70 — 90%, ГК 5 — 26%, Э 1 — 25%).

При разработке технологии получения БМ варьировали отдельные параметры: состав биоматериала, концентрацию составляющих веществ, способ и время смешивания веществ, материал поддонов, время воздействия ультрафиолетовым излучением, время высыхания биоматериала.

На начальных этапах эксперимента для получения биоматериала использовали К и ГК (5%, разведенный PBS) в концентрации, примерно равной соотношению в дерме взрослого человека (К — 70%, ГК — 30%). Далее ввели Э (1% от общего объема веществ) и изменили концентрации К и ГК (70% и 29% соответственно).

Жидкие вещества смешивали взбалтыванием в пробирке и с помощью магнитной мешалки. Время смешивания в магнитной мешалке меняли от 5 мин до 10 мин. Готовую жидкость разливали по железным, пластиковым и силиконовым поддонам. Поддоны помещали в ламинарный шкаф и включали ультрафиолетовые (УФ) лампы ($\lambda < 230$ нм, расстояние от источника излучения до биоматериала 30 см). Время воздействия УФ излучения изменяли от 2 ч до 17 ч. В зависимости от времени воздействия ультрафиолетового излучения материал оставляли подсыхать при комнатной температуре в хорошо проветриваемом помещении до 24 ч.

После завершения пилотных исследований и получения рабочей формулы гидрогеля, ГК разводили в кондиционированной среде, богатой факторами роста.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Для подготовки БМ к исследованиям, отмеряли равные по размеру образцы (1x1 см²) и оставляли их в растворе хлоргексидина биглюконата 0,05% на 1 сут при температуре +40°C. Для равномерного распределения жидкости внутри пор материал дегазировали. Для предотвращения закисления ростовой среды в экспериментах образцы перемещали в культуральную среду DMEM на 2 — 3 ч, затем взвешивали.

При исследованиях стабильности биопластического материала образцы промокали сухой бумажной стерильной салфеткой для удаления излишней жидкости, помещали в чашки Петри (ЧП) известной массы и взвешивали на аналитических весах. Далее образцы помещали в чистую ростовую культуральную среду и оставляли в термостате при температуре 37°C до 15 сут. Каждые 24 часа образцы взвешивали и рассчитывали потерю массы в процентах.

КУЛЬТУРАЛЬНАЯ РАБОТА. ПРИГОТОВЛЕНИЕ РОСТОВОЙ СРЕДЫ

Среду DMEM Low Glucose готовили в стерильных условиях (ламинарный шкаф). Стерильным пинцетом снимали упаковку с флаконов, содержащих среду и FBS. Используемые жидкости переносили пипетками на 50 мл в воронку фильтрационной системы. Среду

DMEM Low Glucose 90% (450мл) и сыворотку 10% (50мл) смешивали и добавляли 1мл раствора антибиотика (из расчета 20 ед/мл) и 2,5мл L-глутамина. На винтовое соединение фильтрационной системы устанавливали переходник и подключали к вакуумному насосу. После включения насоса среду собирали в приемную колбу фильтрационной системы. По завершении фильтрации выключали насос, фильтрационную систему обрабатывали 70% спиртом и переносили в ламинарный шкаф. После этого снимали винтовое соединение с воронкой и приемную колбу закрывали крышкой. Полученный стерильный раствор герметизировали пленкой Parafilm. Хранили при температуре +4°C в защищенном от света месте.

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА

Криопробирку с замороженной культурой клеток фибробластов быстро размораживали при 37°C. Переносили клеточную суспензию при помощи серологической пипетки в стерильную 50 мл пробирку и по каплям добавляли 10 мл ростовой среды. Аккуратно ресуспендировали клеточную суспензию и переносили в культуральный флакон из расчета 15x10³ клеток на см². Культивировали клетки до образования монослоя в CO₂ инкубаторе (5% CO₂, 37°C). По достижении монослоя клетки снимали с поверхности культурального пластика. Полученную после культивирования кондиционированную среду использовали в качестве биологически активного компонента.

СНЯТИЕ КЛЕТОК С ПОВЕРХНОСТИ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ПОСУДЫ

Культуральную среду отбирали серологической пипеткой на 25 мл из флаконов. Раствор 1xD-PBS переносили серологической пипеткой на 10 мл и промывали дно культурального флакона плавными движениями. После промывания раствором 1xD-PBS повторяли процедуру с раствором Версена. Стерильной серологической пипеткой набирали трипсин (0,5 мл на флакон с площадью 25 см²; 1 мл на флакон с площадью 75 см²; 2 мл на флакон с площадью 150 см²) и добавляли в культуральные флаконы с клетками. Инкубировали при 37°C в CO₂ — инкубаторе 2 — 5 мин до полного отделения клеток от пластика. Процесс открепления клеток контролировали с помощью инвертированного фазово — контрастного микроскопа. После полного отделения клеток от пластика стерильной серологической пипеткой набирали отмывочную среду большим объемом (4,5 мл на флакон с площадью 25см²; 9 мл на флакон с площадью 75 см²; 8 мл на флакон с площадью 150 см²), чем количество трипсина, и добавляли во флакон для инактивации трипсина. Клеточную суспензию собирали с флаконов и переносили в 50-ти мл пробирку, оставляли аликвоту для подсчета клеток. Пробирку переносили в центрифугу и осаждали клетки при 300 g и 22°C в течение 7 мин. Отбирали супернатант, клеточный осадок использовали для дальнейшего культивирования или применения.

ПОДСЧЕТ КЛЕТОК

Осуществляли на аппаратном комплексе Vi-Cell XR. В данном аппарате применяется автоматизированная технология определения жизнеспособности клеток, окрашиваемых трипановым синим. Данный метод основан на проницаемости клеточных мембран мертвых клеток для трипанового синего. В результате, нежизнеспособные клетки окрашиваются в темный цвет в отличие от живых клеток.

Отобранную после снятия клеток с пластика аликвоту смешивали с раствором трипанового синего в соотношении 1 к 1, ресуспендировали и отбирали 1 мл пипеткой на 5 мл стерильным носиком и вносили в слайд для подсчета клеток. Слайд вставляли в аппаратный комплекс и делали подсчет.

Подсчет клеток и определение жизнеспособности осуществляли перед посевом и по окончании культивирования. Полученные данные использовали для расчета объема и площади посева клеточных культур.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА НА ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

Клетки на 3 пассаже пассировали на Чашки Петри из расчета 15×10^3 клеток на см^2 и культивировали клетки до образования 50% монослоя. Далее на дно чашки Петри помещали подготовленные образцы материала размером 1×1 см и переносили обратно в CO_2 инкубатор. С помощью инвертированного фазово-контрастного микроскопа в течение 10 суток ежедневно визуально оценивали целостность монослоя, форму, размеры клеток и структуру клеток.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ БИОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Исследование биосовместимости осуществляли методом прямого контакта в культуральных ЧП диаметром 3,5 см. На дно чашек помещали подготовленные образцы материала размера 1×1 см, а затем на него высевали суспензию клеток фибробластов в 0,5 мл культуральной среды, формируя на поверхности БМ каплю. Через 30 мин доливали 1,5 мл культуральной среды. Посевная доза составляла 25×10^3 клеток/ см^2 . Чашки Петри с биоматериалами оставляли в CO_2 инкубаторе (5% CO_2 , 37°C). С помощью инвертированного фазово-контрастного микроскопа ежедневно визуально оценивали целостность монослоя, форму, размеры клеток и структуру клеток.

КОНФОКАЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЯ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ КЛЕТОК В ТРЕХМЕРНОМ ПРОСТРАНСТВЕ БИОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Для изучения количества и структуры клеток, расположенных на внутренней и наружной поверхности матрицы, образцы фиксировали 30 минут 4% формалином и обрабатывали 10 минут 0.1% тритоном X — 100 в фосфатно — солевой буфер для повышения проницаемости клеточных мембран. Для выявления ядер препараты инкубировали в флуоресцентном красителе SYTOX в течение 20 минут постоянно помешивая для улучшения циркуляции раствора через толщу матрицы и увеличения проникновения красителя в клетки, расположенных на ее внутренних поверхностях. Изображения клеток на поверхности матрицы получали с использованием лазерного сканирующего микроскопов. Исследовали клетки фибробластов, расположенные на наружной поверхности и на глубине до 600 мкм. Для количественного анализа изучали изображения, состоящие из серии оптических срезов, выполненных с интервалом 0,64 или 1 мкм. Количество клеток определяли по числу визуализированных ядер. Для анализа использовали функциональные возможности приложения 3D for LSM Version 1.4.2. Подсчет количества ядер на трехмерных изображениях осуществ-

влялся автоматически, основываясь на количестве контрастных структур, соответствующих по объему среднему размеру ядер изучаемых клеток.

Разработка технологии получения биопластического материала

В процессе разработки данного материала мы получили большое количество образцов, отличающихся друг от друга различными свойствами (Таблица 1, Приложение А). Некоторые биопленки не обладали эластичностью, некоторые не имели пор, другие деградировали при 37°C в течение 1 ч.

Образец №1

Вещества смешали в пропорции по формуле К — 70%, ГК — 30% и перемешали (взбалтыванием). Полученную смесь разлили по железным поддонам и подвергали фотохимической сшивке с помощью ультрафиолетовой лампы на 17 ч. Полученная пленка была без пор, гладкой, насыщенного карамельного цвета. Материал сильно прилип к поддонам и ломался (Рисунок 1).

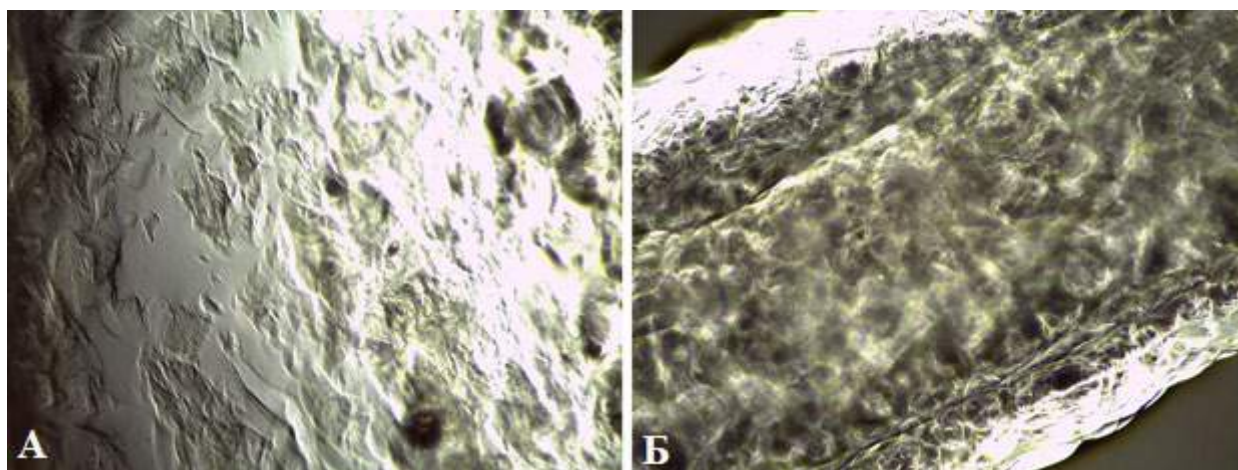


Рисунок 1 — Фотографии образца № 1 под микроскопом сверху (А) и в разрезе (Б). Ув×50

Образец №2

Образец №1 не подходил под наши характеристики, так как не имел пор, был хрупким и прилипал к железным поддонам. Поэтому было решено в первую очередь получить пористую структуру материала. Для этого исходные вещества смешали в пропорции К-70%, ГК-30% и взбивали с помощью магнитной мешалки 5 мин до состояния пены. Разлили в чашки Петри, в железные поддоны, и силиконовые формы, после чего поставили под УФ лампы на 17 ч.

Образец получился светло-желтым, в некоторых местах виднелись поры, однако было видно, что пена осела (Рисунок 2). Стало ясно, что пена и является тем фактором, из-за которого образуется пористая структура. Материал также прилип к железному поддону и ломался при попытке снятия его с поддона, а от силиконовых форм и ЧП материал отходил с легкостью. В последующем использовались только силиконовые формы.

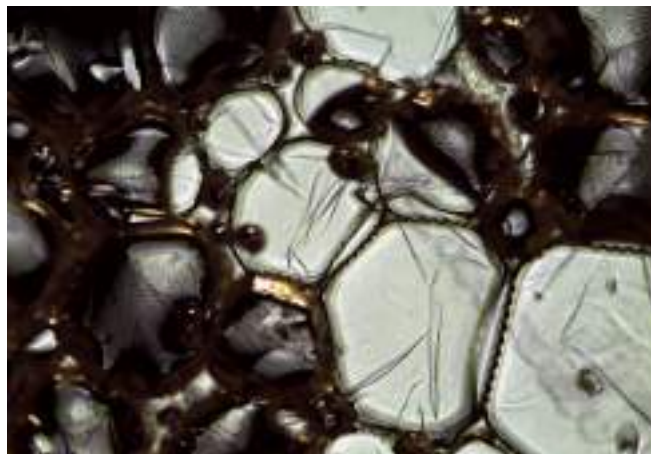


Рисунок 2 — Фотография образца №2 под микроскопом. Ув×50

Образец №3

Для получения стабильной пены жидкую смесь веществ (К-70%, ГК-30%) было решено взбивать 7-10 мин. Полученную пену равномерно распределяли по силиконовым формам и оставляли под ультрафиолетом на 17 ч. Пленка имела пористую губчатую структуру, бледно-желтый цвет и хорошо отходила от силиконового поддона, однако была так же хрупкой и ломкой (Рисунок 3).

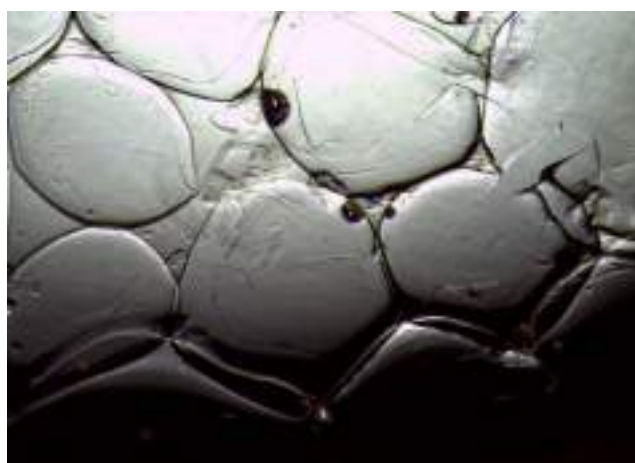


Рисунок 3 — Фотографии образца №3 под микроскопом. Ув×50

Образцы №4-12

Ввиду того, что предыдущие образцы не обладали требуемыми механическими свойствами (они были хрупкие и ломкие), было решено проводить фотохимическую сшивку в течение меньшего количества времени, по всей видимости, материал пережигался и пересыхал. Но определенной длительности фотохимической сшивки не было известно и тогда на материал (К-70%, ГК-30%, магнитная мешалка — 10 мин, разлили по 9 силиконовым формам) воздействовали УФ излучением в течение 2 (№4), 4 (№5), 6 (№6), 8 (№7), 10 (№8), 12 (№9), 14 (№10), 16 (№11), 17 (№12) ч, по очереди убирая из-под ультрафиолетовой лампы.

Образцы №4 — №6 после фотохимической сшивки высохли не до конца, поэтому их оставили высыхать при комнатной температуре в течение 18 ч. По мере того, как они полностью высохли, оказалось, что пленки пористые, светло-желтого цвета и эластичны, не

ломаются при сгибании и изменении формы (Рисунок 4). Образцы №7 — №12 были ломкие и хрупкие, как и предыдущие. Следовательно, наше предположение о влиянии чрезмерно длительного воздействия ультрафиолета на механические свойства материала подтвердилось.

При исследовании стабильности материала в культуральной среде оказалось, что нашим критериям отвечает только образец №6.

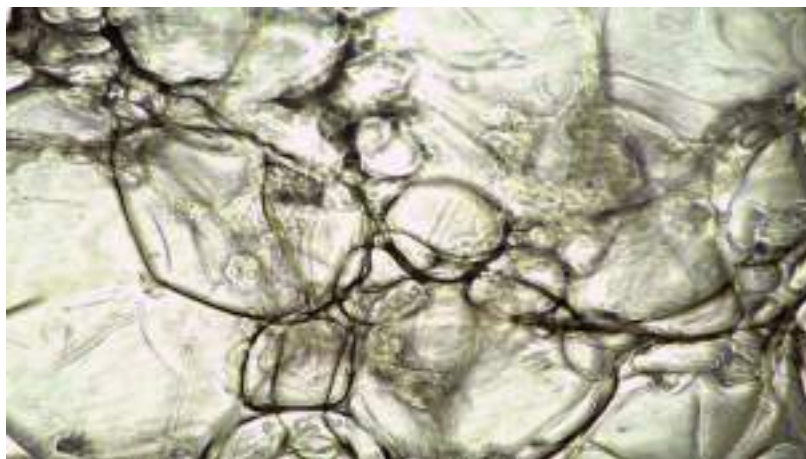


Рисунок 4 — Фотография образца №6 под микроскопом. Ув×50

Образец № 13

Наряду с коллагеном и гиалуроновой кислотой, эластин также является одним из важнейших компонентов кожи. Поэтому было решено ввести этот элемент в состав биопластического материала. Жидкие вещества в концентрации К — 70%, ГК — 20% и Э — 10% смешали и взбивали в магнитной мешалке 10 мин. Проводили фотохимическую сшивку в течение 6 ч, оставляли подсыхать при комнатной температуре примерно на 18 ч. Визуально образец №13 был похож на образец №6, он был пористый и эластичный, однако деградировал в течение 1 ч.

Образец №14

Данный образец был получен по такой же технологии, как и образец №13, однако была изменена концентрация веществ: К — 70%, ГК — 25%, Э — 5%. Полученный материал также визуально был похож на образец №6, но деградировал в течение 24 ч при комнатной температуре, что не соответствовало нашим требованиям. Таким образом, пришли к выводу, что эластин влияет на фотохимическую сшивку биоматериала.

Образец №15

Образец №15 состоял из коллагена (70%), гиалуроновой кислоты (29%) и эластина (1%). Жидкие вещества смешивали с помощью магнитной мешалки в течение 10 мин, проводили фотохимическую сшивку под ультрафиолетовым излучением в течение 6 часов и оставляли подсыхать при комнатной температуре в хорошо проветриваемом помещении в течение 18-24 ч.

Полученный материал был светло-желтого цвета, имел пористую губчатую структуру, был эластичным (Рисунок 5). При намокании принимал любую форму, хорошо моделировал даже сложные поверхности, а по истечении 5-ти сут в жидкой среде при 37°C деградировал на 10-15%.

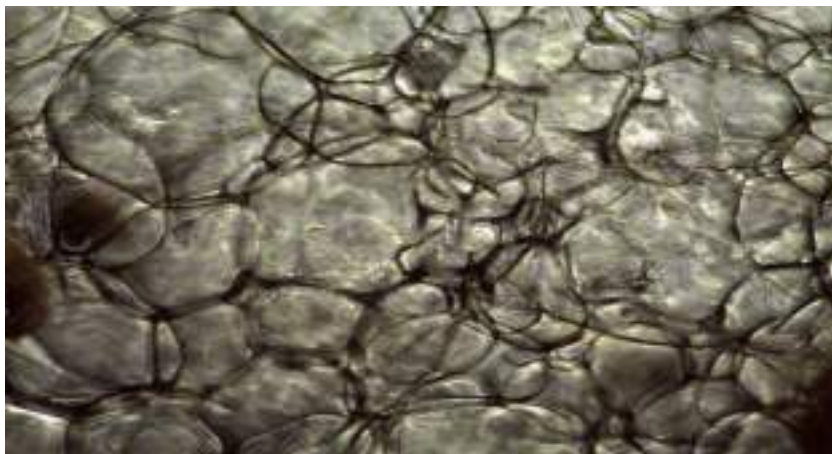


Рисунок 5 — Фотография образца №3 под микроскопом. Ув×50

Таким образом, опытным путем были подобраны наиболее оптимальные условия для получения биоматериала. Было решено смешивать вещества в концентрации К — 70%, ГК — 29%, Э — 1%, проводить фотохимическую сшивку в течение 6 ч, а вещества смешивать на максимальной скорости до образования пузырьков, которые впоследствии образовывали пористую структуру материала. К тому же были использованы гидрофобные поддоны во избежание прилипания материала ко дну. После фотохимической сшивки материал оставляли подсыхать в течение 18 ч.

Оценка деградации полученных образцов

Образцы №1, №2, №3, №7, №8, №9, №10, №11, №12 полностью разлагались при комнатной температуре менее чем за 30 мин.

Образцы №4, 5

Образец №4 деградировал при температуре 37°C в течение 2 сут. Образец №5 деградировал при температуре 37°C в течение 5 сут. Это можно объяснить тем, что воздействие ультрафиолетового излучения в течение 2 и 4 ч соответственно недостаточно для проведения полной фотохимической сшивки.

Образец №6

По истечении 10 сут материал деградировал при 37°C в культуральной среде на 50% (Таблица 2, Рисунок 6).

Таблица 2 — Изменение массы образца №6 в культуральной среде при 37°C

Сут	Масса образцов, в г. (n=10)
0	0,5465±0,0614
1	0,5367±0,0621
2	0,5268±0,0602
3	0,5142±0,0575
4	0,4917±0,0548
5	0,4681±0,0512
6	0,4398±0,0438
7	0,4123±0,0442
8	0,3728±0,0448
9	0,3324±0,0403
10	0,2757±0,0297

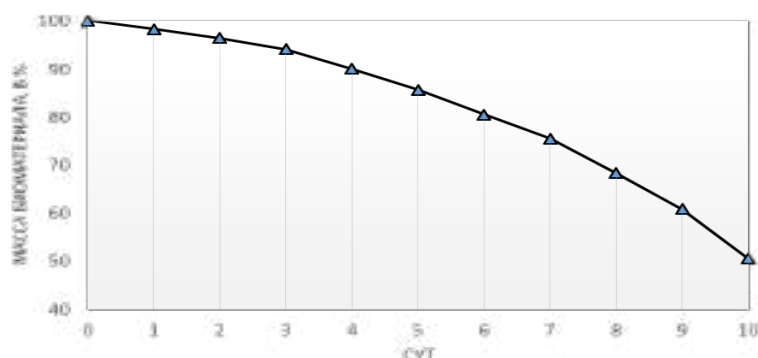


Рисунок 6 — График деградации биопластического материала образца №6

Образцы №13и №14

Разлагались при комнатной температуре в течение 1ч (№13) и 1 сут (№14). В данном случае фотохимическая сшивка не осуществилась из-за присутствия большого количества эластина (10% и 5% соответственно).

Образец №15

Деградировал при 37°C в культуральной среде на 60 % за 10 сут. (Рисунок 7) Этот результат немного хуже времени деградации образца №6, скорее всего из-за присутствия эластина, однако эластин необходим для полного дублирования состава и концентрации компонентов внеклеточного матрикса.

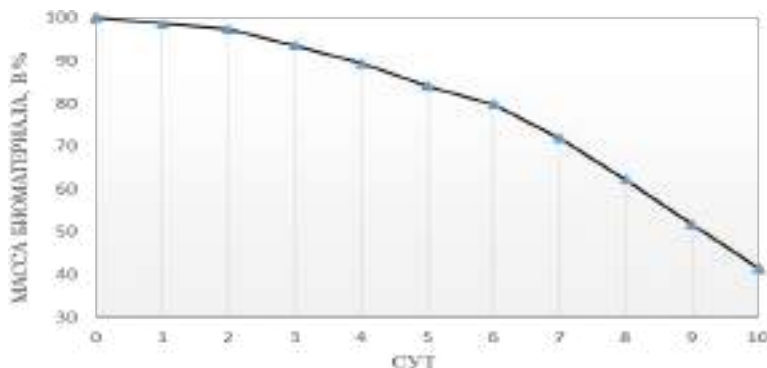


Рисунок 7 — График деградации биопластического материала образца №15

Исследование стабильности матрикса в культуральной среде показало, что данный материал способен сохранять свои физические свойства на протяжении более чем 10 сут (Таблица 3, Рисунок 7, 8).

Таблица 3 — Изменение массы образца №15 в культуральной среде при 370С

Сут	Масса образцов, в г. (n=10)
0	0,4580±0,0467
1	0,4518±0,0489
2	0,4459±0,0488
3	0,4286±0,0436
4	0,4094±0,0418
5	0,3850±0,0386

Сут	Масса образцов, в г. (n=10)
6	0,3653±0,0405
7	0,3290±0,0367
8	0,2847±0,0373
9	0,2365±0,0338
10	0,1901±0,0346

По истечении 5 суток находящийся в CO₂ инкубаторе биоматериал деградирует на 15 — 20 %. Полная деструкция биоматериала происходит на 2 — 2,5 нед инкубации. (Рисунок 8).



Рисунок 8 — Фотография образца №15 в ЧП в исследовании на стабильность на 5 сутки

Средние скорости деградации всех представленных образцов для сравнения отображены в Таблице 4.

В результате работы была разработана технология получения стабильного биопластического материала:

Концентрация компонентов внеклеточного матрикса: коллаген — 70%; гиалуроновая кислота — 29%; эластин — 1%;

Жидкие вещества смешивают магнитной мешалкой при максимальной скорости в течение 10 мин до образования крутой пены;

Пену равномерно распределяют по силиконовым поддонам и оставляют под ультрафиолетовым излучением на 6 часов для осуществления фотохимической сшивки;

После фотохимической сшивки пленку оставляют подсыхать при комнатной температуре в хорошо проветриваемом помещении.

Таблица 4 — Данные средних значений скорости деградации образцов

№ образца	Среднее время деградации при 20°C	Среднее время деградации при 37°C
1	<30 мин	-
2	<30 мин	-
3	<30 мин	-
4	7 сут	2 сут
5	>10 сут	2 сут
6	>25 сут	>10 сут
7	<30 мин	-

№ образца	Среднее время деградации при 20°C	Среднее время деградации при 37°C
8	<30 мин	-
9	<30 мин	-
10	<30 мин	-
11	<30 мин	-
12	<30 мин	-
13	5 ч	<1 ч
14	24 ч	6 ч
15	>25 сут	>10 сут

Оценка физических свойств биопластического материала

Полученный биоматериал характеризуется высокой эластичностью и упругостью, что позволяет использовать его на поврежденных участках кожи с неровным рельефом или на подвижных участках. Материал также обладает высокой пористостью, с диаметром пор 100-200 мкм (Рисунок 9, 10). Таким образом, физическая структура биопластического материала позволяет осуществлять газообмен раневой поверхности и вывод экссудата. Учитывая, что полученный биоматериал может использоваться как скаффолд для культивирования клеточных культур, данная структура может обеспечивать условия для миграции клеток внутрь, а также однородность условий культивирования клеток и механических свойств основы.

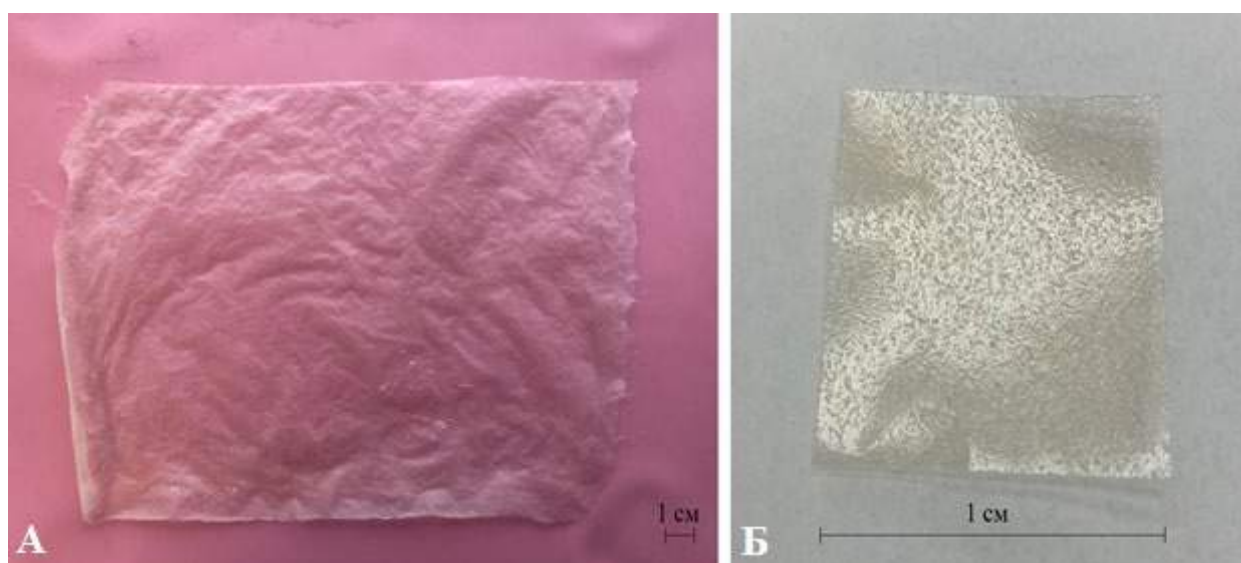


Рисунок 9 — Внешний вид биопластического материала после подсушивания (А) и перед подготовкой к исследованиям (Б)



Рисунок 10 — Структура биопластического материала. Сканирующая световая $\times 50$ (А) и электронная $\times 4000$ (Б) микроскопия

Исследование биологических свойств биопластического материала

Совместное культивирование биопластического материала с культурой клеток фибробластов человека показало отсутствие какого-либо цитотоксического действия на культуру клеток. В ЧП с 50-ти % монослоем вносили подготовленный образец БМ. Через 24 ч совместного культивирования отмечалось отсутствие слущенных клеток. Фибробласты равномерно были распределены по дну культуральной чашки. Морфофункциональные свойства клеток были сохранены: фибробласты имели веретеновидную форму, цитоплазма была гомогенная и прозрачная без каких-либо включений, границы определялись, отмечалось наличие 2-4 длинных отростков. Ядра располагались в цитоплазме ближе к периферии (эксцентрично) с равномерным распределением хроматина. Соединение клеток осуществлялось с помощью отростков, что приводило к формированию равномерного монослоя. После 72 ч инкубации, в культуральной жидкости отсутствовали десквамированные клетки, кроме того, отмечалось, что в присутствии образцов материала, пролиферативная активность клеток была выше, чем в группе контроля (Рисунок 11).

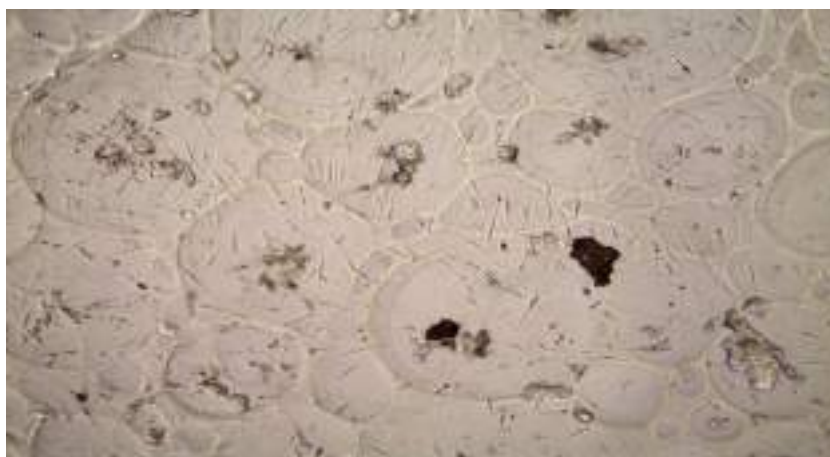


Рисунок 11 — Исследование раневого покрытия на цитотоксичность. 10 сутки культивирования. Световая микроскопия. Ув. $\times 50$

При культивировании культуры клеток фибробластов на биоматрице отмечено, что все клетки прикрепились к поверхности в течение 4–6 ч после инкубации. Для изучения динамики роста клеток в матриксе фибробласты культивировали в течение 14 сут. Подсчет количества клеток осуществляли на изображении горизонтальной проекции серии оптических срезов матрикса известной толщины. Наличие делящихся клеток было обнаружено уже через 24 ч после прикрепления. Общее количество клеток составило 440 ± 84 клеток на мм^3 . Через 5 сут количество клеток увеличилось до 776 ± 134 на мм^3 . Максимальное количество клеток визуализировалось на 10 сут после прикрепления, и составило 2155 ± 335 на мм^3 (Таблица 5). При культивировании на плоской поверхности клеточная культура фибробластов достигала монослоя на 6 сут.

Таблица 5 — Количество клеток фибробластов на срезе биоматериала на мм^3

№ образца	24 ч	5 сут	10 сут
1	440	768	2208
2	388	691	1928
3	412	724	2114
4	534	965	2682
5	364	695	1853
6	512	936	2467
7	598	950	2520
8	364	622	1754
9	340	601	1736
10	450	813	2296
Среднее значение	440 ± 84	776 ± 134	2155 ± 335

Исследование параметров стерилизации биопластического материала

Было проведено исследование 3 основных методов стерилизации, различающихся по типу: физический паровой, химический газовый (оксид этилена) и радиационный (γ — излучение).

При стерилизации образцов биоматериала в автоклаве (физический паровой метод) при 120°C — 1,1 атмосфера — 45 минут, биопластический материал терял свои физические свойства. Материал изменил цвет на бледно-желтый и стал очень хрупким (рисунок 12). При исследовании гидролитической деструкции, разлагался при комнатной температуре в течение 5 минут.



Рисунок 12 — Внешний вид биопластического материала после физической паровой стерилизации

При относительно щадящем режиме стерилизации γ — излучением (25 кГр) материал не изменил свой цвет и так же характеризовался высокой эластичностью и упругостью. При исследовании гидролитической деструкции материал оставался стабильным в течение 24 часов при 25°C, при 37°C разлагался в течение часа.

При стерилизации образцов химическим газовым методом с оксидом этилена при 55°C, влажности 60% и временем экспозиции 300 минут, биоматериал сохранил свои физические свойства. При исследовании гидролитической деструкции материал оставался стабильным в течение более чем 3 суток при 37°C.

Для подтверждения сохранности физических и биологических свойств разработанного биоматериала после проведения стерилизации, была проведена дополнительная серия экспериментов.

Исследование физических свойств итогового биопластического материала.

Для качественной оценки физических свойств биоматериала, в исходный гидрогель добавляли 1 % BSA. Проведенная серия экспериментов показала, что данное количество альбумина не влияет на физико-химические свойства биоматериала.

Влагоемкость материала оценивали в условиях *in vitro*, инкубируя исследуемые биоматериалы в солевом растворе. В качестве имитационной среды использовали раствор Хартмана, имитирующий солевой и кислотный состав межклеточной жидкости человека. Массу образцов измеряли до инкубации, а также после часа, 24, 48 и 120 ч после инкубации в растворе Хартмана. Сорбционную емкость материала оценивали по формуле:

$$A = m_{\text{вл}} / m_{\text{сух}},$$

где $m_{\text{вл}}$ — масса образца после периода инкубации в солевом растворе, $m_{\text{сух}}$ — масса сухого образца.

Оценивали профиль высвобождения белка из биоматериала в раствор Хартмана. Для оценки количества белка в растворе использовали спектрофотометр NanoDrop — 2000 и протокол измерения белка по оптической плотности раствора при длине волны 280 нм, в качестве типа измерения использовали вариант BSA. Измерение оптической плотности образцов проводили через час, 24, 48 и 120 ч инкубации в трех повторах. Количество белка вычисляли по калибровочной кривой, используя в качестве стандарта сывороточный альбумин человека (Рисунок 13). При сравнении результатов вычисляли площадь фигуры, с использованием интеграла, вычисления проводили в приложении Excel MS Office.

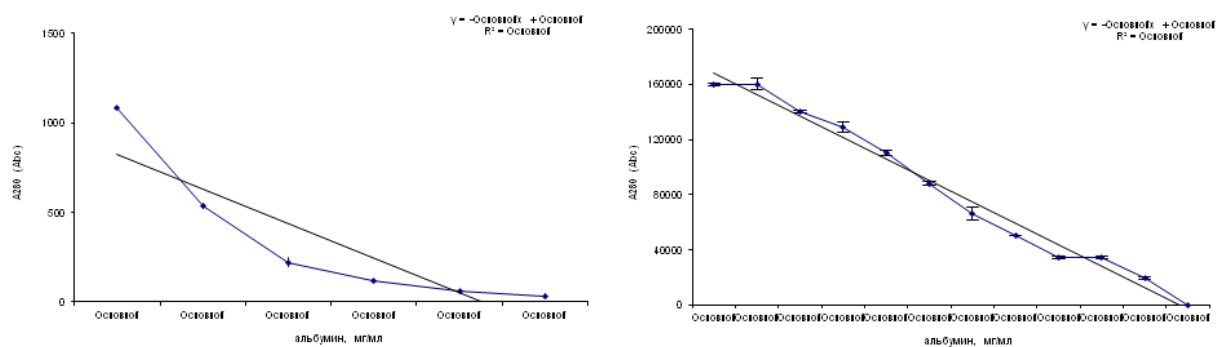


Рисунок 13 — Кривая зависимости оптической плотности от концентрации белка в растворе.

В качестве стандарта использовали альбумин сыворотки крови человека.

Результаты представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение.

Количество измерений в каждой точке — 5.

Установлено, что при инкубации биоматериалов в солевом растворе наиболее интенсивно сорбция жидкости происходит в первый час инкубации, масса образцов увеличивается в среднем в 3-4 раза. При дальнейшей инкубации масса образцов не изменяется. В среднем сорбционная емкость биоматериалов составляет 3,5 мг/мг, т.е. 1 мг биоматериала способен сорбировать 3,5 мг жидкости (рисунок 14)

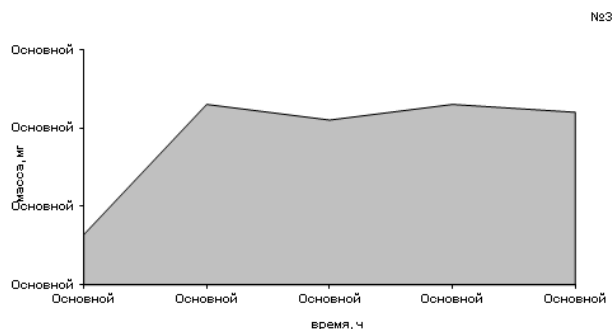


Рисунок 14 — Профиль изменения массы образцов при инкубации в солевом растворе, имитирующем межклеточную жидкость человека. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Количество измерений в каждой точке — 5.

Исследование профиля высвобождения белка из биоматериала показало, что при химической газовой стерилизации стабильность раневого покрытия остается достаточно высокой (рисунок 15).

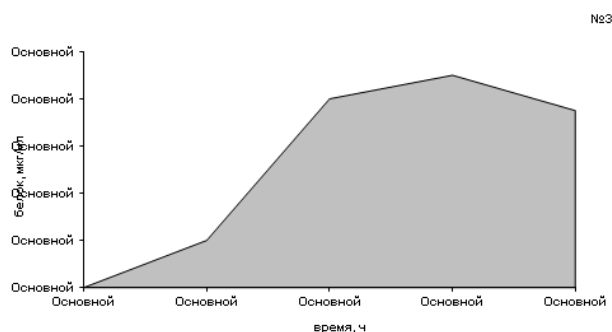


Рисунок 15 — Профиль экстракции белка при инкубации биоматериалов в солевом растворе, имитирующем межклеточную жидкость человека. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение. Количество измерений в каждой точке — 5.

Исследование биологических свойств итогового биопластического материала.

Совместное культивирование биопластического материала с культурой клеток фибробластов человека показало отсутствие какого-либо цитотоксического действия на культуру клеток. Установлено, что через 48 ч совместной инкубации количество и морфометрические характеристики клеток в контроле и после инкубации с биоматериалами сопоставимы между собой (Рисунок 16).



Рисунок 16 — Фото поверхности пластика с адгезированными фибробластами, через 48 ч после совместной инкубации с биоматериалами. Подписи: А — контроль, Б — Опытный образец

При культивировании культуры клеток фибробластов на итоговом биопластическом материале отмечено, что все клетки так же прикрепилась к поверхности в течение 6 ч после инкубации. Наличие делящихся клеток было обнаружено уже через 24 ч после прикрепления. Через 5 суток культивирования количество клеток составило 854 ± 192 на мм^3 . Таким образом, время удвоения клеточной популяции составило $56,4 \pm 2,8$ часа. В контрольной группе — культивирование культуры клеток фибробластов на поверхности пластика (2D), время удвоения клеточной популяции составило $65,8 \pm 4,1$ часа, что свидетельствует об увеличении регенераторного потенциала культуры клеток при их культивировании на разработанном биоматериале.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана рецептура и технология получения, обогащенного БАК биопластического материала на основе растворимой формы стабилизированного внеклеточного матрикса, а именно: коллагена (70%), эластина (1%) и гиалуроновой кислоты (29%); время фотохимической сшивки — 6 часов.

Полученный биоматериал обладает высокой пористостью, способствующей газообмену между кожей и внешней средой, пластичностью, прочностью, стабильностью;

В экспериментах *in vitro* с использованием культуры клеток фибробластов человека продемонстрировано отсутствие цитотоксического воздействия на клетки, а также биосовместимость полученного материала.

Подобраны оптимальные условия для стерилизации химическим газовым методом с оксидом этилена для сохранения физических и биологических свойств биопластического материала, а именно при 55°C , влажности 60% и временем экспозиции 300 минут

В экспериментах *in vitro* с использованием культуры клеток фибробластов человека продемонстрировано отсутствие цитотоксического воздействия на клетки конечного биопластического материала и усиление регенераторного потенциала культуры клеток фибробластов.

Таким образом, полученные данные НИР «Разработка персонафицированного биопластического материала на основе растворимой формы стабилизированного внеклеточного матрикса» являются важным основанием успешности последующего доклинического и клинического исследования, разработанного биопластического материала. Результаты исследования являются достоверными, так как получены с помощью объективных методов исследования, позволяющих визуализировать итоги работ.

В целом получены обнадеживающие основания для дальнейшего изучения перспективного биоматериала и его эффективного применения в практическом здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Tottoli E.M., Dorati R., Genta I., Chiesa E., Pisani S., Conti B. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*. 2020; 12(8):1–30. DOI:10.3390/PHARMACEUTICS12080735
2. Котенко К.В., Еремин И.И., Мороз Б.Б. Клеточные технологии в лечении радиационных ожогов: опыт ФМБЦ им. А.И. Бурназяна // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2012. Т. 7. №2. С. 97-102
3. Shi C., Wang C., Liu H., Li Q., Li R., Zhang Y., et al. Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. Vol. 8, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. Frontiers Media S.A.; 2020. DOI:10.3389/fbioe.2020.00182
4. Stoica A.E., Chircov C., Grumezescu A.M. Nanomaterials for Wound Dressings: An Up-to-Date Overview. Vol. 25, *Molecules* (Basel, Switzerland). NLM (Medline); 2020. DOI:10.3390/molecules25112699
5. Zhao R., Liang H., Clarke E., Jackson C., Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(12). DOI:10.3390/IJMS17122085
6. Frykberg R.G., Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in wound care*. 2015; 4(9):560–82. DOI:10.1089/WOUND.2015.0635\
7. Negut I., Dorcioman G., Grumezescu V. Scaffolds for wound healing applications. Vol. 12, *Polymers*. MDPI AG; 2020. p. 1–19. DOI:10.3390/polym12092010
8. Weller C.D., Team V., Sussman G. First-Line Interactive Wound Dressing Update: A Comprehensive Review of the Evidence. *Frontiers in Pharmacology*. 2020; 11. DOI:10.3389/FPHAR.2020.00155
9. Stoica A.E., Chircov C., Grumezescu A.M. Nanomaterials for Wound Dressings: An Up-to-Date Overview. Vol. 25, *Molecules* (Basel, Switzerland). NLM (Medline); 2020. DOI:10.3390/molecules25112699
10. Joyce K., Fabra G.T., Bozkurt Y., Pandit A. Bioactive potential of natural biomaterials: identification, retention and assessment of biological properties. Vol. 6, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2021. p. 1–28. DOI:10.1038/s41392-021-00512-8
11. Joyce K., Fabra G.T., Bozkurt Y., Pandit A. Bioactive potential of natural biomaterials: identification, retention and assessment of biological properties. Vol. 6, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2021. p. 1–28. DOI:10.1038/s41392-021-00512-8
12. Markov P.A., Khramova D.S., Shumikhin K. V., Nikitina I.R., Beloserev V.S., Martinson E.A., et al. Mechanical properties of the pectin hydrogels and inflammation response to their subcutaneous implantation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2019; 107(9):2088–98. DOI:10.1002/JBM.A.36721
13. Костромина Е.Ю., Кудряшова И.С., Марков п.а., Еремин П.С., Гильмутдинова И.Р., Рачин А.П. Разработка перевязочного биоматериала на базе компонентов экстрацеллюлярного матрикса. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2021. Т.98, № 3-2, с. 100-101

Приложение А
Таблица 1 — Характеристика полученных образцов БМ

№ Образца	Коллаген, в %	Гиалуроновая кислота (5% раствор), в %	Эластин, в %	Время сшивки, ч	Время сушки, ч	Время деградации при 25°C, ч	Время деградации при 37°C, ч	Результат
1-3	70	30	-	17	8	<0,5	-	Материал хрупкий и ломкий. Не удовлетворяет требованиям современных раневых покрытий
4	70	30	-	2	18	>120	48	БМ пористые, эластичные, при намокании легко моделируют сложные поверхности. Не стабильны при высокой температуре
5	70	30	-	4	18			
6	70	30	-	6	18		>120	БМ пористый, эластичный, при намокании легко моделируют сложные поверхности. Стабилен
7	70	30	-	8	17	<0,5	-	Материал хрупкий и ломкий. Не удовлетворяет требованиям современных раневых покрытий
8	70	30	-	10	15		-	
9	70	30	-	12	13		-	
10	70	30	-	14	11		-	
11	70	30	-	16	9		-	
12	70	30	-	17	4		-	
13	70	20	10	6	18	5	<1	БМ пористые, эластичные, при намокании легко моделируют сложные поверхности. Не стабильны
14	70	25	5	6	18	24	6	
15	70	29	1	6	18	>120	>120	БМ пористый, эластичный, при намокании легко моделируют сложные поверхности. Стабилен

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Организация: ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им.В.И.Разумовского Минздрава России, ГБУЗ АО «Акпгд»

Проектная команда: Гурьева Т.И.¹, Марьяндышев А.О.²

1. Врач-методист ГБУЗ АО «АКПГД»

аспирант по направлению «клиническая медицина» ФГБОУ ВО «СГМУ»

2. Доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВО «СГМУ»

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) — состояние, при котором микобактерии туберкулеза (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на аллергены туберкулезные, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков заболевания туберкулезом (ТБ). Распространенность ЛТИ может быть определена только в условиях сплошного обследования населения при помощи иммунологических тестов на туберкулезную инфекцию. По расчётным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) треть населения земного шара инфицировано микобактериями туберкулеза. В настоящее время установлено, что с момента инфицирования МБТ в течение первого года заболевание развивается у 5% инфицированных людей, в течение всей оставшейся жизни туберкулез развивается еще у 5%, т.е. пожизненный риск заболевания туберкулезом среди инфицированных составляет 10%. Детское и подростковое население являются наиболее уязвимыми группами по развитию латентной туберкулезной инфекции, вследствие возможного тесного семейного контакта с больным туберкулезом. Организационные подходы к обследованию детского населения на туберкулезную инфекцию в разных странах неодинаковы. ВОЗ рекомендует проводить обследование на ЛТИ в группах риска. В Российской Федерации в соответствии с нормативными документами скрининг детского населения на латентный туберкулез должен проводиться один раз в год. Скрининг детского населения страны позволяет определить распространенность ЛТИ в каждом регионе страны.

Профилактика возникновения активного ТБ путем лечения ЛТИ является важнейшим компонентом Стратегии ВОЗ по ликвидации заболевания. Намеченные на 2030 г. целевые показатели ЦУР и Стратегии по ликвидации туберкулеза не могут быть достигнуты без активизации научных исследований и разработок. В число приоритетных задач входит разработка и внедрение современных подходов к диагностике и лечению ЛТИ.

Согласно клиническим рекомендациям Российского Общества Фтизиатров 2016г. лечение ЛТИ у детей и подростков производится четырьмя противотуберкулезными препаратами первого ряда в различных комбинациях и различной длительности: Н — изониазид, R — рифампицин, Z — пиразинамид, E — этамбутол. Однако на данный момент отсутствуют рекомендации по профилактическому лечению ЛТИ у лиц, контактировавших с МЛУ, преШЛУ, ШЛУ-ТБ больными. Лишь в 2017 году ВОЗ рекомендовала использование фторхинолонов в качестве профилактического лечения у детей и подростков, контактировавших

с больными МЛУ ТБ. Определение распространенности ЛТИ и разработка оптимальных режимов лечения ЛТИ у детей и взрослых является приоритетной задачей в стратегии ликвидации туберкулеза.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространенность латентной туберкулезной инфекции у детей Архангельской области, экономическую эффективность диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей, подростков и внедрить новые режимы профилактического лечения латентного туберкулеза.

Объект исследования: латентная туберкулезная инфекция у детей и подростков.

Предмет исследования: методы диагностики и новые режимы профилактического лечения латентной туберкулезной инфекции.

В ходе исследования сформулирована гипотеза: в регионах с благоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу рутинный массовый иммунологический скрининг малоэффективен, высокзатратен и выявляет не более 2% лиц с латентной туберкулезной инфекцией среди детского и подросткового населения. Новые режимы профилактического лечения латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков безопасны и эффективны в предупреждении развития активного туберкулеза.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить распространенность латентной туберкулезной инфекции в Архангельской области
2. Провести сравнительный анализ эффективности диагностики латентной инфекции у детей и подростков при скрининговых обследованиях в группах риска (контакт, Вич инфицированные, иммунокомпроментированные лица) и обследование при обращении за медицинской помощью.
3. Оценить экономическую эффективность диагностики латентной туберкулезной инфекции при скрининговых исследованиях, при обследовании контактных лиц и при обращении за медицинской помощью.
4. Изучить эффективность и приверженность к лечению латентного туберкулеза новыми противотуберкулезными препаратами (чувствительный и МЛУ-ТБ контакт).
5. Определить долю пациентов с нежелательными явлениями на фоне профилактического лечения и через 12 месяцев после окончания лечения, определить характер нежелательных явлений.
6. Внедрить мониторинг латентной туберкулезной инфекции и новые режимы лечения латентного туберкулеза в Архангельской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования послужили последние рекомендации ВОЗ от 2019-2022 гг., труды зарубежных и российских ведущих ученых в области фтизиатрии, включая монографии и статьи, а также комплексный анализ и системный подход в изучении темы диссертации.

Данное ретроспективное когортное исследование проводится на базе ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» и городских, районных противотуберкулезных кабинетов.

Исследование включает в себя: детей и подростков от 0-18 лет обследованных по любым причинам на наличие латентной туберкулезной инфекции методами: туберкулинодиагностики, Диаскинтеста, TB-SPOT, квантифероновыми тестами, ABON Tuberculosis Rapid Test; детей и подростков от 0-18 лет которые имели контакт с больным туберкулезом (состояли по 4А ГДН) и по решению врачебной комиссии ГБУЗ АО «АКПТД» им был показан курс химиопрофилактического лечения. Полный объем диагностических мероприятий производился на базе ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» в соответствии с актуальными на тот момент клиническими рекомендациями, стандартами и порядками. Данные о рутинном иммунологическом обследовании детей и подростков на туберкулез в Архангельской области будут взяты из ежегодных региональных мониторингов по туберкулезу.

Рандомизация не будет применяться в исследовании. Контрольная группа сравнения будет представлять ретроспективную когорту пациентов, отказавшихся или по каким-либо другим причинам не начинавших показанный курс химиопрофилактического лечения.

Мы оценили, что в исследование будут включены дети и подростки, прошедшие обследование на ЛТИ; имеющие решение врачебной комиссии о необходимости проведения курса химиопрофилактики в 2015-2022 годах.

Режимы лечения: были использованы следующие модифицированные стандартизированные режима лечения:

1. Для детей и подростков, имевших контакт с больными чувствительным туберкулезом: ежедневный прием на протяжении трех месяцев Рифампицин (R)-Изониазид (H)
2. Для детей и подростков, имевших контакт с больными туберкулезом, без результатов тестов лекарственной чувствительности: ежедневный прием на протяжении шести месяцев Изониазид (H)
3. Для детей и подростков, имевших контакт с больными чувствительным туберкулезом (новая схема): прием 1 раз в неделю на протяжении трех месяцев Рифапентин (RPN)-Изониазид (H)
4. Для детей и подростков, имевших контакт с больными с множественно лекарственно устойчивым туберкулезом (новая схема): ежедневный прием 6 месяцев Моксифлоксацин (MFX)

Прием препаратов осуществляется под непосредственным контролем медицинского персонала. Данные препараты были отобраны в соответствии с клиническими рекомендациями ВОЗ 2015-2022 гг. Все лекарства, используемые в исследовании, а также их поставщики, прошли проверку качества, препараты имеют регистрацию на территории Российской Федерации.

Схема лечения назначается пациентам на основании решения центральной врачебной комиссии противотуберкулезного учреждения. Закупка препаратов осуществлялась силами и средствами ГБУЗ АО «АКПТД». Все пациенты с наличием показаний к проведению курса превентивного лечения латентной туберкулезной инфекции до начала лечения подписывают информированное добровольное согласие медицинское вмешательство, проведение курса профилактической химиотерапии.

Лечение осуществлялось под непосредственным контролем медицинского персонала в стационаре или в амбулаторных условиях, в зависимости от клинического состояния пациента. Активный мониторинг и управление безопасностью применения противотуберкулезных препаратов (aDSM) был осуществлен в соответствии с принципами ВОЗ.

Для сбора данных при исследовании эффективности и безопасности режимов лечения латентной туберкулезной инфекции, была создана персональная база данных с помощью приложения Microsoft Office Excel. В Архангельской области данные о случаях туберку-

леза, проведенных исследованиях, тестах лекарственной чувствительности, лечении и его результатах получены из персонифицированного электронного регистра больных туберкулезом МИС Ариадна, отчетно-учетных форм и карт лечения пациентов.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Будет проведен дескриптивный анализ для описания характеристик исследуемой популяции с использованием пропорций, средних значений со стандартным отклонением или медианы с межквартильным размахом.

Количество и пропорции различных исходов лечения ЛТИ будут рассчитываться для всего исследования с учетом исходов, которые появляются первыми в течение периода исследования неблагоприятных исходов (таких, как «прерванное лечение», «смерть») или по завершении лечения для тех, кто излечился и завершил лечение («эффективное лечение»).

Количества и пропорции случаев заболевания активным туберкулезом после лечения и при его отсутствии в различных группах также будут рассчитаны через 12 месяцев после начала наблюдения по контакту и в конце 24 месяцев периода наблюдения. Для когорты 2015-2021 годов имеется возможность отследить отдаленные результаты (36, 48, 60 и т.д. месяцев). Профиль безопасности режима с классификацией тяжести нежелательных явлений будет проанализирован, а количества, пропорции, медианное число событий, происходящих на пациентов, и медианное время до события будут задокументированы. Все пропорции будут рассчитаны с доверительным интервалом в 95%. Методы Каплана-Мейера с доверительным интервалом 95% будут использованы для оценки времени до развития случая активного туберкулеза в качестве исхода и общей выживаемости.

Для оценки профиля безопасности будет проведен дескриптивный анализ. Все статистические анализы будут выполняться в статистических программах Stata 14.2.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В своих статьях по оценке результатов группа исследователей из г. Москва также подтверждает тот факт, что количество детей и подростков, выявленных впервые с ЛТИ или пост туберкулезными изменениями снижается крайне быстрыми темпами. Так, в 2019 году доля таких лиц составила 2% из всего числа обследуемых. (https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44637253_72342965.pdf). Ожидаемый профиль эффективности и безопасности будет исключать случаи развития активного туберкулеза в группе прошедших лечение пациентов по сравнению с отказавшимися от курса профилактического лечения пациентами. Ожидаемая приверженность лечению при использовании новых схем снизит уровень прерванного лечения в сравнении с когортой лиц, получавших стандартные схемы.

Ограничения исследования

Исследование является ретроспективным, что может повлечь за собой отсутствие некоторых незначительных данных.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Территория Архангельской области является одной из передовых по снижению бремени туберкулеза, цифры заболеваемости, смертности и распространенности туберкулезной инфекции достаточно благоприятные. Анализ эффективности путей диагностики ЛТИ среди детей и подростков региона покажет степень необходимости сохранения принципов рутинного иммунологического скрининга на туберкулез или же варианты модели перехода на

прицельное обследование групп риска. Сравнительный анализ многолетнего опыта применения новых схем лечения ЛТИ, в том числе и из контакта с МЛУ-ТБ даст ценную информацию об их эффективности и безопасности.

ВОЗМОЖНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ, ФОРМЫ ВНЕДРЕНИЯ

Внедрение и реализация рациональных методов прицельной диагностики ЛТИ у детей и подростков. Реализация новых схем лечения ЛТИ на региональном и федеральном уровнях.

Годовые этапы исследования

1 год (2022-2023) Составление и публикация литературного обзора по проблеме исследования. Формирование базы данных, сбор данных. Представление промежуточных результатов по вопросам необходимости изменения модели рутинного иммунологического скрининга детского и подросткового населения в Архангельской области.

2 год (2023-2024) Завершение формирования базы данных. Представление промежуточных результатов оценки экономической эффективности рутинного иммунологического скрининга детей и подростков в Архангельской области. Начало работы по анализу полученных данных.

3 год (2024-2025) Наблюдение включенных в исследование пациентов на предмет развития активного туберкулеза. Окончательный анализ данных исследования. Публикация полученных данных. Завершение написания диссертации.

СВЕДЕНИЯ О ПРОДЕЛАННОЙ РАБОТЕ К МОМЕНТУ УТВЕРЖДЕНИЯ ТЕМЫ

В организационно-методическом кабинете ГБУЗ АО АКПТД запрошены данные мониторингов, отчетов, журналов для формирования списков пациентов. Оформлена база данных со всеми необходимыми переменными. Производится обзор литературы по теме.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ЛАЗЕРНОГО АССИСТИРОВАНИЯ ПРИ ОПЕРАЦИИ УДАЛЕНИЯ ЗУБА У ПАЦИЕНТОВ ПРИНИМАЮЩИХ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Организация: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России

Проектная команда: Давлетшин Д.Н.¹, Морозова Е.А.², Давтян А.А.³

- 1. Студент 5го курса Института стоматологии им Е.В. Боровского, руководитель студенческого научного отдела*
- 2. Доктор медицинских наук*
- 3. Ассистент кафедры хирургической стоматологии*

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Операция удаления зуба может сопровождаться различными осложнениями. Самые распространённые осложнения при таком хирургическом вмешательстве это луночковое кровотечение и альвеолит. Кровяной сгусток в лунке удаленного зуба является естественным субстратом для формирования ткани замещающей раневой дефект.

Однако в некоторых случаях кровотечение самостоятельно не купируется и продолжается длительное время. У пациентов принимающих антитромботические препараты повышается частота постоперативных осложнений и их негативное влияние на процессы регенерации значительно увеличиваются.

В литературе имеется много публикаций по эффективному использованию лазерного излучения диодных лазеров при хирургическом лечении пациентов с различными заболеваниями в разных областях медицины. Однако в лишь в единичных работах отмечена эффективность применения диодных лазеров при удалении зубов. Применение диодных лазеров позволит снизить интенсивность, длительность интра и постоперативных кровотечений и сократит сроки эпителизации лунки и заживления лунки удаленного зуба.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

В работе впервые был предложен альтернативный подход к проведению удаления зубов, предусматривающий менее инвазивный метод с применением лазерного излучения на этапах сепарации круговой связки зуба и последующей бактерицидной обработки лунки зуба у пациентов, принимающих антиагрегантные препараты.

Впервые проведена сравнительная оценка (хронометраж) скорости формирования кровяного сгустка и заживления лунки зуба у пациентов, принимающих антиагрегантные средства после удаления зуба традиционным методом и методом, предусматривающим применение лазерного ассистирования.

Впервые был проведен ретроспективный анализ частоты случаев выявления послеоперационных кровотечений после удаления зубов у пациентов, принимающих антиагрегантные препараты.

Впервые был разработан новый алгоритм проведения удаления зубов у пациентов, принимающих антиагрегантные препараты.

Впервые было проведено анкетирование с целью изучения влияния лазерного ассистирования при операции удаления зуба на качество оказания хирургической стоматологической помощи, на скорость заживления лунки зуба как при традиционном методе удаления зуба, так и с применением лазерного ассистирования.

Главная идея проекта: Разработка методики лазерного ассистирования при операции удаления зуба у пациентов принимающих антитромботические препараты позволит снизить частоту и уровень негативного воздействия самых распространённых осложнений при операции удаления зуба — альвеолит и луночковое кровотечение. Исходя из этого, потребность в оказании незамедлительной стоматологической помощи без медикаментозной подготовки диктует необходимость поиска новых подходов при оказании хирургической стоматологической помощи пациентам, принимающим по той или иной причине антиагрегантные препараты.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести ретроспективный анализ частоты случаев выявления послеоперационных кровотечений после удаления зубов у пациентов, принимающих антиагрегантные препараты.
2. Провести сравнительный анализ заживления лунок удаленных зубов традиционным методом и с лазерным ассистированием у пациентов принимающих антиагрегантные препараты по данным клинического и лучевого метода исследования.
3. Оценить эффективность лазерного ассистирования при удалении зубов у пациентов, принимающих антиагрегантные препараты по данным микробиологических методов исследования.
4. Разработать алгоритм лазерного ассистирования при удалении зубов у пациентов, принимающих антиагрегантные препараты.

Проект будет реализован по четко выделенным этапам

1. Научная разработка. На данном этапе будет проведено подтверждение гипотезы о наличии потребности в новой методике. Будет сформулировано научное обоснование предлагаемого решения
2. Написание научных статей по тематике проекта.
3. Регистрация результатов интеллектуальной деятельности.
4. Прохождение этического комитета в области исследований на животных
5. Исследования на животных
6. Исследования на людях

Материалы и методы:

Аппарат лазерный двухволновой ЛСП «ИРЭ-Полнос», с длиной волны 0,97 мкм. Основные технические параметры:

Длина волны — 0,97 мкм

Частота — (50-60) Гц

Длительность импульса — (10 (1) 2000 (10000)) мс

Класс лазера — IV

Напряжение — 220 ± 10 В

На базе кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского нами уже было пролечено 24 пациента в возрасте от 47 до 87 лет, принимающих различные препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту и дипиридамол (антиагреганты) и нуждающихся в удалении зубов или корней зубов. Все пациенты методом случайной

выборки были распределены на 2 группы исследования. В 1 группе, для сепарации круговой связки зуба и кюретажа лунки использовали излучение диодного лазера, во 2 группе у пациентов операцию удаления зубов проводили традиционным методом. Пациенты в группах по возрастному и гендерному признаку были сопоставимы.

Длительность луночкового кровотечения и формирования кровяного сгустка измеряли с помощью секундомера.

Для оценки эффективности проведенного лечения применяли клинические и лучевые методы исследования, в частности: длительность и выраженность болевой реакции, сроки эпителизации, и динамику заживления лунки благодаря рентгеновским снимкам. По данным, полученным при измерении времени кровотечения и формирования кровяного сгустка, в среднем, у пациентов 1 группы кровотечение составило 8 минут, время формирования сгустка — 6 минут, в то время как у пациентов 2 группы время кровотечения составило в среднем 16,2 минут, а время формирования сгустка — 12,1 минут, что значительно больше, (практически в 2 раза) чем при применении лазерного ассистирования.

По результатам клинических методов исследования, жалоб на сильную выраженную боль не предъявлял ни один пациент из обеих групп. Однако после традиционной операции у пациентов 2 группы имелись жалобы на боль умеренной интенсивности, требующей приема обезболивающих препаратов. В то время как при использовании лазера у пациентов 1 группы определялся слабовыраженный болевой синдром на протяжении суток или вообще отсутствовал, и не требовалось приема обезболивающих препаратов.

Аналогичная картина наблюдалась и при исследовании эпителизации лунок удаленных зубов. Так, у пациентов, после традиционной операции, сроки эпителизации составили в среднем в среднем 7-8 дней, а в случае с лазером — 5-6 дней.

Также, благодаря лучевым методам исследования мы отметили различие в сроках восстановления костной ткани, где пациентам, удалившим зуб по традиционной методике, потребовалось около 6 месяцев для полного заживления лунки зуба. У пациентов 1 группы восстановление костной ткани происходило в среднем через 3 месяца

ВЫВОД

Проанализировав данные методов исследования, можно сделать вывод, что применение диодного лазера у данной категории пациентов, способствовало значительному уменьшению интра- и послеоперационного кровотечения, существенному снижению послеоперационного отека и болевой реакции, а также позволило снизить время послеоперационного кровотечения примерно в 2 раза. Таким образом, применение диодного лазера позволило повысить эффективность оказания хирургической стоматологической помощи пациентам, принимающим антиагрегантные препараты, за счет снижения операционной травмы, гемостатического эффекта, более благоприятного послеоперационного периода и сокращения сроков лечения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Çayan T, Hasanoğlu Erbaşar GN, Akca G, Kahraman S. Comparative Evaluation of Diode Laser and Scalpel Surgery in the Treatment of Inflammatory Fibrous Hyperplasia: A Split-Mouth Study. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019 Feb;37(2):91-98. doi: 10.1089/photob.2018.4522. Epub 2019 Jan 14. PMID: 31050932.
2. Влияние лазерного излучения с длиной волны 0,97 и 1,94 мкм на регенерацию слизистой оболочки рта в эксперименте / С. В. Тарасенко, А. Б. Шехтер, В. П. Мина-

- ев [и др.] // Фотоника. — 2019. — Т. 13. — № 1. — С. 108-116. — DOI 10.22184/FRos.2019.13.1.108.116. — EDN YYFSOD.
3. Барер Г. М., Зуйков Ю. А., Воложин А. И. Сравнительная оценка репаративного процесса костной ткани после воздействия лазера Waterlaser Millenium разной мощности и механической травмы. *Cathedra*. 2007;6:3:50-55. Barer G. M., Zujkov YU. A., Volozhin A. I. Sravnitel'naya ocenka reparativnogo processa kostnoj tkani posle vozdeystviya lazera Waterlaser Millenium raznoj moshchnosti i mekhanicheskoy travmy. *Cathedra*. 2007;6:3:50-55.
 4. Воложин А. И., Топольницкий О. З., Шехтер А. Б., Дорофеева Е. И., Зуйков Ю. А., Тарасенко С. В. Особенности заживления слизистой оболочки полости рта при нанесении раны скальпелем, лазером и радиножом (экспериментальное исследование). *Российская стоматология*. 2011; 4(1): 12-18. Volozhin A. I., Topol'nickij O. Z., SHekhter A. B., Dorofeeva E. I., Zujkov YU. A., Tarasenko S. V. Osobennosti zazhivleniya slizistoy obolochki polosti rta pri nanesenii rany skal'pelem, lazerom i radionozhom (ehksperimental'noe issledovanie). *Rossijskaya stomatologiya*. 2011; 4(1): 12-18.
 5. Кузин М. И., Костюченко Б. М. Раны и раневая инфекция / Руководство для врачей. — 2-е издание. М: Медицина, 1990. 592. Kuzin M. I., Kostyuchenok B. M. Rany i ranevaya infekciya / Rukovodstvo dlya vrachej. — 2-e izdanie. M.: Medicina, 1990. 592. EDN: RPYDSS
 6. Махалдиани З. Б., Серов Р. А., Козлов В. В., Хугаев Г. А., Махалдиани Б. З. Результаты морфологического исследования трансмиокардиальной реваскуляризации спомощью полупроводниковых лазеров с длиной волны излучения в инфракрасном диапазоне 1,56 и 1,94 мкм в эксперименте. *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания*. 2014;15(2): 36-43. Mahaldiani Z. B., Serov R. A., Kozlov V. V., Hugaev G. A., Mahaldiani B. Z. Rezul'taty morfologicheskogo issledovaniya transmiokardial'noj revaskulyarizacii spomoshch'yu poluprovodnikovyh lazerov s dlinoj volny izlucheniya v infrakrasnom diapazone 1,56 i 1,94 μm v ehksperimente. *Byulleten' NCSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2014;15(2): 36-43. EDN: SFKFDX
 7. Рагимов Ч. Р., Гасымов Э. К., Кулиев Т. Р., Рзаев Ф. Г. Сравнительная характеристика заживления хирургических ран слизистой оболочки полости рта и кожи домашних свиней. *Светооптическое и электронномикроскопическое исследование. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка*. 2015; 2 (4): 8-13. Ragimov CH. R., Gasymov EH.K., Kuliev T. R., Rzaev F. G. Sravnitel'naya harakteristika zazhivleniya hirurgicheskikh ran slizistoy obolochki polosti rta i kozhi domashnih svinej. *Svetoopticheskoe i ehlektronnomikroskopicheskoe issledovanie. Rany i ranevye infekcii. ZHurnal im. prof. B. M. Kostyuchenka*. 2015; 2 (4): 8-13.
 8. Тарасенко С. В., Лазарихина Н. М., Тарасенко И. В. Клиническая эффективность хирургических лазерных технологий в пародонтологии. *Cathedra*. 2007; 6(3): 60-63. Tarasenko S. V., Lazarihina N. M., Tarasenko I. V. Klinicheskaya ehffektivnost' hirurgicheskikh lazernyh tekhnologij v parodontologii. *Cathedra*. 2007; 6(3): 60-63.
 9. Тарасенко С. В., Морозова Е. А. Применение диодного лазера в хирургической стоматологии. *Лечение и профилактика*. 2016; 2 (18): 98-103. Tarasenko S. V., Morozova E. A. Primenenie diodnogo lazera v hirurgicheskoy stomatologii. *Lechenie i profilaktika*. 2016; 2 (18): 98-103.
 10. Толстых А. В. Применение хирургических лазерных технологий для лечения одонтогенных кист челюстей. *Кафедра*. 2008; 7 (3): 38-41. Tolstyh A. V. Primenenie hirurgicheskikh lazernyh tekhnologij dlya lecheniya odontogennyh kist chelyustej. *Kafedra*. 2008; 7 (3): 38-41.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ДИСТАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ И СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА НА ОСНОВЕ ВЫЯВЛЕНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ, ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

Организация: ФГБОУ ВО Кубгму Минздрава России

Проектная команда: Денисюкова А.С.¹, Иванова Л.А.², Павлюченко И.И.³

1. Аспирант Кафедры эндокринологии ФПК и ППС

2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФПК и ППС

3. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является социально значимым заболеванием. В настоящее время в мире зарегистрировано 351,7 миллиона человек трудоспособного возраста (20-64 года) с диагностированным или недиагностированным СД. Ожидается, что это число увеличится до 417,3 миллиона к 2030 году и до 486,1 миллиона к 2045 году. [1]. При этом определено, что диагноз СД каждому второму взрослому не устанавливается [2].

На сегодняшний день Российская Федерация занимает пятое место в мире по распространенности СД, имея численность больных 12,1 миллиона человек [3]. Наиболее распространенным по-прежнему остается СД 2 типа, составляющий 90-95% от всех случаев диабета в мире [4].

Дистальная нейропатия (ДН) является наиболее распространенным и самым ранним осложнением СД, значительно повышая риск развития язвенных дефектов стоп и ампутаций, а также ассоциируется с более высоким уровнем смертности и увеличением расходов здравоохранения [5]. У 8-10% больных СД развивается такое осложнение, как синдром диабетической стопы (СДС), а 40-50% из них могут быть отнесены в группы риска по возникновению этого состояния. СДС — комплекс анатомо-функциональных изменений, развивающихся на фоне диабетической нейропатии, микро- и макроангиопатии, остеоартропатии, способствующих повышенной травматизации и инфицированию мягких тканей стопы, развитию гнойно-некротического процесса и ведущих к ампутации [6].

Установлено, что развитию ДН и СДС способствуют гипергликемия, артериальная гипертензия и дислипидемия. Кроме того, в результате длительной гипергликемии, связанной с накоплением конечных продуктов неферментативного гликирования и активацией полиолового пути, — развивается оксидативный стресс, а также происходит нарушение липидного обмена и изменение в микрососудистом русле [7]. Дополнительное изучение этих осложнений является важным аспектом углубления и расширения знаний о механизмах развития и течения ДН и СДС.

В связи с развитием генетики, в частности из-за накопления знаний в области молекулярно-генетических исследований, стали все чаще активно изучаться взаимосвязи между отдельными аллельными генами и патологическими процессами [8].

Новые возможности в диагностике позволили не только дополнить механизмы развития многих заболеваний, но и по-новому взглянуть на эффективность и безопасность назначаемых препаратов. Возникла персонализированная фармакотерапия, одним из направлений которой стало изучение эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов с позиций фармакогенетики [9]. Тем самым, становится более актуальным в связи с открытием многочисленных генов-кандидатов, ответственных как за лекарственные взаимодействия и нежелательные реакции, так и за эффективность реализации терапевтического действия препарата [10]. Потенциальными кандидатами могут выступать гены, непосредственно отвечающие за фармакокинетику и фармакодинамику препарата, а также гены различных белков и ферментов, ответственных за многие процессы в организме, в том числе и ответственные за универсальные патологические процессы, такие как «окислительный стресс».

Установлена взаимосвязь нарушений в функционировании системы генов биотрансформации ксенобиотиков и возникновении различных заболеваний [11], особенно, таких как СД 1 и 2 типа и его осложнений, связанных с полиморфизмом этих генов или нарушением их экспрессии.

Из-за нарушения системы детоксикации ксенобиотиков возникает продолжительная циркуляция токсических веществ и, как следствие, повреждение органов и клеток в результате активации свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов, мутагенеза и канцерогенеза в клетках.

Из-за полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков имеются индивидуальные особенности метаболизма лекарственных средств, которые определяют эффективность лечения [12]. Предположение о связи полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков с развитием осложнений и тяжелым характером течения мультифакториальных заболеваний было доказано Полонниковым А.В. в своей диссертационной работе в 2006 году. Однако, им не рассматривалось такое мультифакториальное заболевание как СД 1 и 2 типа.

Следовательно, можно выдвинуть предположение о влиянии полиморфизма данных генов на утяжеление и более быстрое прогрессирование ДН и СДС у лиц с СД 1 и 2 типа. Поэтому, особую ценность имеет поиск полиморфных ассоциаций генов биотрансформации ксенобиотиков при данном заболевании.

Исходя из проведенного анализа, исследование роли полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков в развитии патобиохимических нарушений у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, является актуальным, так как позволит повысить эффективность диагностики и прогнозирования тяжелого течения данных патологий, а также определить дополнительные эффективные методы мониторинга проводимой терапии на молекулярно-генетическом уровне.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение эффективности ранней диагностики, прогнозирования и терапии ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа на основе выявления особенностей полиморфизма генов систем биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести анализ и определить основные генетические факторы — мутации (генные, геномные) у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, на основе изучения полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков (компоненты 1 и 2 фазы биотрансформации).
2. Установить ассоциации полиморфизмов генов — ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих дистальную нейропатию и СДС.
3. Изучить роль генетических детекторов (система биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительные цитокинов) в развитии и прогрессировании ДН и СДС и в эффективности проводимой терапии.
4. Определить наиболее информативные молекулярно-генетические и биохимические маркеры идентификации предрасположенности к таким осложнениям СД 1 и 2 типа, как ДН и СДС.
5. Разработать способ прогнозирования развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа на основе выявления полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов.

Поставленные задачи позволяют достигнуть цели работы, а именно повысить эффективность ранней диагностики, прогнозирования и терапии ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа на основе выявления особенностей полиморфизма генов систем биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов.

Критерии включения: пациенты в возрасте 40-70 лет с СД 2 типа и ДН, принимающие ПССП или получающие инсулинотерапию; пациенты в возрасте 40-70 лет с СД 2 типа и ДН, осложнившейся СДС, находящиеся на инсулинотерапии; пациенты в возрасте старше 18 лет с СД 1 типа, имеющие ДН, осложнившуюся СДС получающие инсулинотерапию.

Критерии исключения: лица с СД 1 типа младше 18 лет, лица с СД 1 типа без ДН или СДС; лица с СД в возрасте моложе 40 и старше 70 лет; лица без ДН или СДС; лица с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, онкологическими заболеваниями; лица с НАЖБП, на стадии цирроза или фиброза; лица с острым коронарным синдромом; лица с обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ, бронхиальная астма, обструктивный бронхит и др.); лица с тяжелыми неврологическими расстройствами; отсутствие добровольного медицинского согласия; беременные женщины.

Группа контроля: здоровые люди (20 человек).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клиническое объективное исследование.
- Популяционно-статистический — статистический анализ материала с использованием персонального компьютера и необходимого программного обеспечения (STATISTICA-10 {StatSoft.Inc. 2010, version 10, www.statsoft.com}).

Лабораторно-биохимическое исследование плазмы крови: глюкозы, креатинина, мочевины и электролитов. Исследование гликированного гемоглобина в цельной крови. Исследование общего анализа крови и общего анализа мочи (альбумин, цилиндры лейкоциты, эритроциты). Оценка показателей системы про- /антиоксиданты в плазме крови (актив-

ность каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионтрансферазы общая антиоксидантная активность, уровень малонового диальдегида).

Молекулярно-генетический метод:

- выделение геномной ДНК из цельной крови стандартным методом фенольно-хромосомной экстракции или сорбционным методом и определение ее концентрации;
- проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для амплификации интересующих генов (в реальном времени или с электрофоретической детекцией). Проведение генотипирования полиморфизма белковых компонентов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты: G-1082A гена IL10, C-174G гена IL6, G681A(*2) гена CYP2C19, A-8202G гена MMP9, Ile105Val гена GSTP, T58C гена SOD2, G-1293C(c1/c2) гена CYP2E, -308A гена TNF α .

Использованные средства:

- клиничко-лабораторное оборудование ГБУЗ «КБСМП г. Краснодара» МЗ Краснодарского края;
- для дополнительных лабораторных исследований вся необходимая аппаратура имеется в полном объеме в лаборатории молекулярно-генетических и биохимических исследований кафедры биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО «Куб ГМУ» МЗ РФ: ламинарные шкафы 2 класса защиты, ПЦР-боксы, холодильники с морозильником -20°C, криоморозильник -70°C, спектрофотометр «Пикодроп» с ПК, весы аналитические электрические, рН-метр, термостат твердотельный «TDB 2400», термостаты-инкубаторы, центрифуги «Вортекс», центрифуга «MiniSpin», мешалки электромагнитные, отсасыватель ОМ — 1, ротомикс, амплификатор в режиме реального времени Rotor-Gene Q, амплификатор «Терцик», камеры электрофоретические горизонтальные и вертикальные с источниками эл.питания, столик для заливки гелей, система визуализации гелей, система визуализации гелей с ПК VILBERLOURMAT.

Место проведения исследования:

ГБУЗ «КБСМП г. Краснодара» МЗ КК;

лаборатория молекулярно-генетических и биохимических исследований кафедры биологии с курсом медицинской генетики, ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

ОЖИДАЕМАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Предупреждение развития или прогрессирования течения мультифакториальных заболеваний при помощи молекулярно-генетических исследований позволит снизить инвалидизацию от диабетической полинейропатии и синдрома диабетической стопы у лиц с сахарным диабетом 1 и 2 типа, а также уменьшить расходы системы здравоохранения на диагностику и лечение данной патологии.

Область применения — эндокринология, генетика, неврология, клиническая биохимия, лабораторная диагностика и др.

Теоретическая значимость разрабатываемого способа заключается в следующем:

– полученные результаты научно-исследовательской работы углубляют взятые за основу методики диагностики и прогнозирования ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа, связанных с полиморфизмом генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов.

Практическая значимость разрабатываемого способа заключается в следующем:

- будет использован разработанный способ диагностики и прогнозирования тяжелых форм ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа, на основе полиморфизма генов систе-

мы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов;

- будут разработаны и внедрены предложения по использованию новых методов диагностики и прогнозирования ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа на основании полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов.

Форма внедрения: публикации основных результатов в научных статьях, монографиях, учебных пособиях, оформление заявки на изобретение.

Уровень внедрения: местный, краевой, федеральный.

Место внедрения: результаты исследования будут внедрены в учебный процесс и используются в научно-исследовательской деятельности кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Результаты диссертационного исследования будут использоваться в практической деятельности отделения эндокринологии клиник.

Этапы внедрения:

Внедрение результатов работы в практику ГБУЗ «КБСМП г. Краснодара» МЗ КК, лаборатории молекулярно-генетических и биохимических исследований кафедры биологии с курсом медицинской генетики, ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Существует возможность использования результатов исследования для создания принципиально новых, более эффективных методов диагностики и прогнозирования ДН и СДС у лиц с СД 1 и 2 типа.

Результаты исследования будут рекомендованы к внедрению в учебный процесс и будут использованы в научно-исследовательской деятельности кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Результаты работы будут использоваться в практической деятельности отделения эндокринологии клиник.

Инновационность разработки состоит в прогнозировании тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа, а также расчете значения P , который отражает вероятность развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа. Разработка повышает эффективность профилактики, ранней диагностики и лечения тяжелых форм ДН и СДС, что соответствует актуальным социально-экономическим потребностям.

Разрабатываемый способ будет базироваться на анализе данных генотипирования по полиморфным маркерам, способным оказывать влияние на отклонение активности генов, будет обладать высокой точностью и объективностью ввиду того, что в основе заложен метод достоверной оценки генетического аппарата.

Предполагается разделение пациентов на 8 групп в зависимости от выявленных полиморфизмов: G-1082A гена IL10, C-174G гена IL6, G681A(*2) гена CYP2C19, A-8202G гена MMP9, Cc105Val гена GSTP, T58C гена SOD2, G-1293C(c1/c2) гена CYP2E, -308A гена TNF α . На основании выявленных полиморфизмов будет произведен подсчет вероятности развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Для реализации математического описания процесса подсчета вероятности развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа определяются исходные данные.

У произвольного j -й пациента, имеющего заболевания ДН и СДС при СД 1 и 2 типа обнаруживаются n_j полиморфизмы генов биотрансформации ксенобиотиков, где $j = 1, 2, \dots, m$, где m — общее количество пациентов, взятых в исследование.

В рамках способа решение сводится к одной цели — определить долю наступления вероятности тяжелого течения ДН и СДС при СД 1 и 2 типа у j -го пациента на i -м генетическом полиморфизме (P_j), в виде:

$$P_j = \frac{\sum_{i=1}^{n_j} k_{ij}}{n_j}, j = \overline{1, m} \quad (1)$$

где i — номер генетического полиморфизма;

j — номер пациента, имеющего ДН и СДС при СД 1 и 2 типа;

k_{ij} — коэффициент выявленного i -го генетического полиморфизма j -го пациента, имеющего ДН и СДС при СД 1 и 2 типа,

$k_{ij} = \{1$ — если определен первый генетический полиморфизм;

0 — в противном случае};

n_j — общее число рассматриваемых генетических полиморфизмов у пациентов, имеющих ДН и СДС при СД 1 и 2 типа.

Решение задачи схематично представлено на рисунке 1. В случае, если вычисленное значение (P_j) превосходит определенное пороговое значение (например, $P_j \geq 0,8$), то с большой долей вероятности можно утверждать, что у пациента, имеющего ДН и СДС при СД 1 и 2 типа, есть высокий риск развития тяжелого течения ДН и СДС.

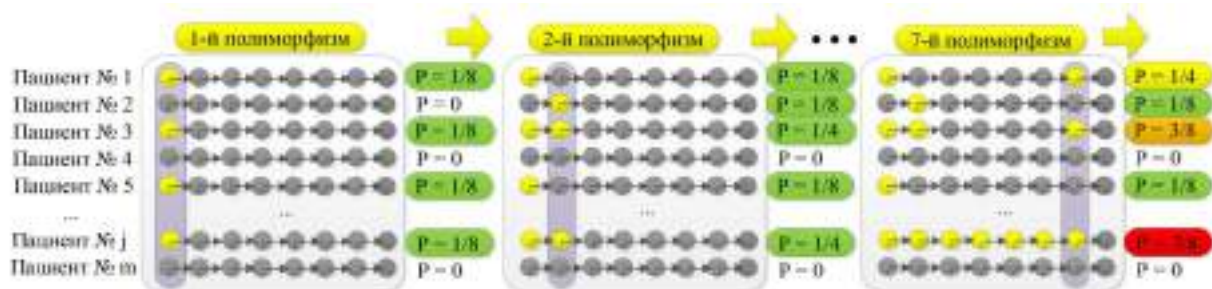


Рисунок 1 — Подсчет вероятности развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа

На основании рассчитанной вероятности развития тяжелого течения ДН и СДС при СД 1 и 2 типа, пациенты будут разделены на 9 групп:

$P = 0/8$ (0%) вероятность развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа 0%.

$P = 1/8$ (12,5%) вероятность развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа 12,5%.

$P = 2/8$ (1/4) (25%) вероятность развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа 25%.

$P = 3/8$ (37,5%) вероятность развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа 37,5%.

$P = 4/8$ (1/2) (50%) вероятность развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа 50%.

$P = 5/8$ (62,5%) вероятность развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа 62,5%.

$P = 6/8$ (3/4) (75%) вероятность развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа 75%.

$P = 7/8$ (87,5%) вероятность развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа 87,5%.

$P = 8/8$ (1) (100%) вероятность развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа 100%.

В зависимости от количества выявленных мутантных генотипов заявленных полиморфизмов будут даны соответствующие клинические рекомендации по профилактике, кратности посещений врача и лечению данных осложнений СД.

Сущность способа поясняется следующими примерами:

Пример 1. При отсутствии мутантных аллелей исследуемых полиморфизмов вероятность развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа соответствует 0%. При этом будут даны рекомендации: «не смотря на отсутствие генетической предрасположенности к развитию тяжелого течения ДН и СДС, Вам необходимо постоянно следить за уровнем глюкозы в крови, чтобы избежать развития других осложнений СД».

Пример 2. При выявлении всех 8 мутантных аллелей исследуемых полиморфизмов вероятность развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа составляет 100%. При этом будет дан обширный перечень рекомендаций, которые включают: регулярный самоконтроль глюкозы крови, посещение врача-эндокринолога, специалиста по диабетической стопе, правила по уходу за ногами, информацию по выбору обуви, состав аптечки и алгоритм действий в случае необходимости самостоятельной обработки раневых дефектов ног.

Разрабатываемый «Способ прогнозирования тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа на основе выявления особенностей полиморфизма генов систем биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов» будет способен прогнозировать и предупреждать появление осложнений СД. Предложенный способ будет являться доступным, простым и может быть использован в медицинских организациях.

Актуальность способа обусловлена тем, что из года в год растет количество больных сахарным диабетом в стране и в мире. Так по данным Росстата на 2021 год количество больных сахарным диабетом в РФ составляет более 3000 человек на 100 000 тысяч населения. При этом следует учесть, что эти данные отражают лишь тех, кто обратился за медицинской помощью, а значит — истинное число больных СД в нашей стране гораздо больше. По словам академика РАМН Ивана Ивановича Дедова, директора ЭНЦ число больных СД в России составляет около 10-12 миллионов. По данным ВОЗ число больных СД к 2050 будет настолько велико, что каждый второй человек в мире будет страдать СД. Кроме того, СД, осложнившийся тяжелым течением ДН и СДС, приводит ежегодно к 1 000 000 ампутаций нижних конечностей. Разработка способа прогнозирования тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа может помочь решить существующую проблему в системе здравоохранения за счет усовершенствования профилактических мероприятий, ранней диагностики и повышения эффективности лечения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Технологическая реализуемость в текущих условиях системы здравоохранения обусловлена доступностью и простотой способа для медицинских организаций разного типа, так как он может быть использован без задействования специализированного оборудования, за исключением приборов и расходных материалов для генотипирования.

Способ будет включать набор из 8-ми реагентов для определения полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов, методики выполнения исследования, приложение для интерпретации результатов и рекомендации по профилактике и лечению диабетической полинейропатии и синдрома диабетической стопы.

Идея, изложенная в проекте, имеет социальную значимость, так как проект направлен на улучшение качества и продолжительности жизни людей. Реализация способа позволит:

снизить вероятность развития СДС у пациентов с ДН на 5%, снизить количество ампутаций на 50%, сократить пребывание в стационаре на 60%, снизить инвалидизацию в результате ампутаций на 17%.

Проект имеет инвестиционную значимость, так как расчетные затраты на СД 2 типа составляют около 841,9 миллиардов рублей в год, что соответствует 2% всего внутреннего валового продукта (ВВП) Российской Федерации. Большая часть расходов — немедицинские затраты (потери ВВП) из-за временной нетрудоспособности, инвалидизации, преждевременной смертности — 426,7 миллиардов рублей в год.

Исходя из расчетного числа больных с диагностированным СД 2 типа, было установлено, что затраты в этой группе пациентов составляют не менее 107 миллиардов рублей в год (18,8% от всех расходов). Определена степень связи между расходами при СД 2 типа и степенью контроля заболевания в российских условиях. Расчетные затраты при компенсации СД 2 типа (гликированный гемоглобин 9,5%) — в 2,8 раза выше, что связано с большим числом осложнений при плохом гликемическом контроле.

Способ прогнозирования тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа на основе выявления полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов предполагает однократные затраты в размере 1900 рублей на 1 человека, что представляет большую экономическую выгоду, так как суммарная годовая стоимость госпитализации 1 пациента с СД без сопутствующих заболеваний составляет 29 163 рублей. В год затраты на 1 пациента с СД составляют 279 609 рублей по данным исследования ФОРСАЙТ-СД2. Тем самым, реализация Способа сократит расходы Здравоохранения более чем в 15 раз.

Целесообразность реализации проекта в реальных условиях обусловлена существующей потребностью в профилактике, ранней диагностике и повышении эффективности лечения СД и его осложнений. Кроме того, учитывая рост числа больных СД в стране и в мире, увеличиваются и затраты системы здравоохранения, а значит, имеется потребность в применении новых знаний, которые помогут улучшить меры профилактики, ранней диагностики и повысить эффективность лечения СД и его осложнений. Молекулярно-генетические исследования, составляющие основу проекта, могут предупредить развитие или прогрессирование мультифакториальных заболеваний, к которым относится СД, что позволит снизить инвалидизацию от ДН и СДС у лиц с СД 1 и 2 типа, а также уменьшить расходы системы здравоохранения на диагностику и лечение данных патологий.

Подана заявка на изобретение «Способ прогнозирования развития тяжелого течения дистальной нейропатии и синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа» в Федеральный институт промышленной собственности, в настоящее время проводится экспертиза по существу (№ заявки 2022118061).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с тяжелым течением ДН и СДС отмечалось наличие мутантных аллелей исследуемых полиморфизмов. Однако, были пациенты, у которых не отмечалось тяжелого течения ДН и СДС, несмотря на наличие мутантных аллелей. Основываясь на этом можно предположить, что у пациентов, имеющих мутантные аллели, декомпенсация СД вызывает активацию экспрессии генов, что сопровождается более тяжелым течением ДН и СДС. И, наоборот, у пациентов с компенсированным СД не активируется экспрессия генов, хотя пациенты имеют мутантные аллели.

Полученные данные повышают возможности диагностики ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа на основе выявления особенностей полиморфизма генов, а также позволяют выя-

вить пациентов, предрасположенных к тяжелому течению ДН и СДС, которым необходимо в первую очередь начать своевременную профилактику данных осложнений.

Подана заявка на регистрацию изобретения: «Способ прогнозирования тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа». Использование изобретения позволит прогнозировать тяжесть течения ДН и СДС за счет определения полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов с определенной долей вероятности, а также позволяет принять заблаговременные терапевтические меры по предотвращению данных осложнений.

Полученные результаты научно-исследовательской работы углубляют взятые за основу методики диагностики и прогнозирования ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа, связанных с полиморфизмом генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов.

Будет использован разработанный способ диагностики и прогнозирования тяжелых форм ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа, на основе полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов.

Будут разработаны и внедрены предложения по использованию новых методов диагностики и прогнозирования ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа на основании полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов.

Существует возможность использования результатов исследования для создания принципиально новых, более эффективных методов диагностики и прогнозирования ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Milestones in U.S. Food and Drug Law History. FDA. 2019. Accessed January 01, 2021. <https://www.fda.gov/about-fda/fdas-evolving-regulatory-powers/milestones-us-food-and-drug-law-history>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет [Internet]. 2018; 21(3): 144 — 159. doi: 10.14341/DM9686.
4. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019; Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. «Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика». Москва: МИА; 2017; 744 с.
6. Э.А. Гайсилина и соавторы 2019 г. — С. 17-26.
7. Dyck P.J., Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity / P.J. Dyck, J.W. Albers, H. Andersen // Diabetes Metab Res Rev. — 2011. V. 27(7). — P. 620.

8. Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Лазарашвили Н.А., Петинати Я.А. «Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков у больных профессиональными аллергическими дерматозами» // Вестник РАМН. 2012. №7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-sistemy-biotransformatsii-ksenobiotikov-u-bolnyh-professionalnymi-allergicheskimi-dermatozami>.
9. Кононенко И.В., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О., Шестакова М.В. «Фармакогенетика сахароснижающих препаратов» // Сахарный диабет. 2015. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakogenetika-saharosnizhayuschih-preparatov>.
10. Banerjee M, Vats P. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in Type 2 diabetes mellitus. *Redox Biol.* 2014; 2:170-7. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.001. Epub 2013 Dec 11. PMID: 25460725; PMCID: PMC4297945.
11. Стожаров А. Н. Медицинская экология: учеб. пособие / А. Н. Стожаров. — Минск: Выш. шк., 2008. — 368 с.
12. Полоников, А.В. «Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и их комплексное влияние на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям: диссертация доктора медицинских наук: 03.00.15 / Полоников Алексей Валерьевич; [Место защиты: ГУ «Медико-генетический научный центр РАМН»]. — Москва, 2006. — 442 с.: 2 ил.
13. Руководство по работе с приборами для ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени 2021 / 26 с.
14. Руководство по эксплуатации программируемого 4-х канального термостата для проведения ПЦР-анализа ТП4-ПЦР-01-»ТЕРЦИК» 2014г.- 23 с.
15. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст]. / О.Ю. Реброва. — М.: Медиасфера, 2006. — 305 с.; Боровиков, В. Statistical искусство анализа данных на компьютере. / В. Боровиков. — 2-е изд. — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.: ил. — (Для профессионалов).

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕДУРЫ КАРДИОВЕРСИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА III КЛАССА РЕФРАЛОН

Организация: ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ

Проектная команда: Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В.

АННОТАЦИЯ

В работе представлены результаты внедрения в клиническую практику модифицированной схемы введения отечественного антиаритмического препарата рефралон, которая подразумевает уменьшение начальной дозы препарата с 10 мг/кг до 5 мг/кг. Модификация схемы позволила повысить эффективность и безопасность кардиоверсии с использованием меньших доз препарата и тем самым осуществить более ранний перевод пациента из блока интенсивной терапии в отделение; определить возможность раннего назначения профилактической антиаритмической терапии пациентам и таким образом сократить развития рецидивов аритмии и, как следствие, сократить время пребывания пациента в стационаре.

Фибрилляция предсердий — наиболее распространенная форма нарушений ритма сердца. В настоящее время в РФ проживает не менее 2 500 000 больных фибрилляцией предсердий и их количество будет ежегодно возрастать в связи с изменением демографической структуры населения. Число госпитализаций может составить 1,2 млн. ежегодно. К 2022 г. количество пациентов с фибрилляцией предсердий в России может увеличиться на 10,92%. Фибрилляция предсердий в большинстве случаев сопровождается тяжёлыми клиническими проявлениями, вынуждающими больных обращаться за медицинской помощью. Важной составляющей лечения при этом является купирование аритмии, поскольку восстановление синусового ритма устраняет большинство симптомов заболевания.

Одним из способов купирования аритмии является медикаментозная кардиоверсия. Эффективность использования большинства антиаритмических препаратов для лекарственной кардиоверсии доказана лишь у больных с недавно развившейся фибрилляцией предсердий и продолжительностью менее 48 часов, при затяжном продолжительном приступе фибрилляции предсердий их эффективность существенно снижается.

Исключение составляет новый отечественный антиаритмический препарат III класса Рефралон, который способен восстанавливать синусовый ритм у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий, продолжительностью от нескольких месяцев и даже более 1 года. Это единственный антиаритмический препарат, предназначенный для медикаментозной кардиоверсии, который доказал сопоставимую эффективность с электрической кардиоверсией. Аналогов данного препарата не существует во всем мире.

В настоящее время используется трехэтапная схема введения рефралона, которая подразумевает последовательное введение трех болюсов рефралона из расчета 10 мг/кг — 10 мг/кг — 10 мг/кг (максимальная суммарная доза составляет 30 мг/кг).

По результатам проведенных исследований была доказана эффективность (88%) и безопасность препарата. Как и все антиаритмические препараты III класса, рефралон способствует удлинению интервала QT и, следовательно, его применение сопряжено с риском развития полиморфной желудочковой тахикардии типа Torsade de pointes (TdP). Совокупная вероятность возникновения этой формы желудочковой аритмии находится в пределах 2%,

при этом она выше у пациентов, получавших более высокие дозы лекарственного препарата (20 и 30 мкг/кг), в связи с чем после введения рефралона рекомендовано продолжать наблюдение за больным в блоке интенсивной терапии в течение 24 часов. Однако результаты суточного мониторинга ЭКГ свидетельствуют, что нарастание длительности интервала QT и проаритмическое действие рефралона отмечались в течение первых 4-6 часов после его введения. Эти данные указывают о возможности существенно более раннего перевода пациента в палату, однако безопасность такой тактики в настоящий момент не исследована.

В ходе клинических испытаний более 60% больных восстановили синусовый ритм в течение 30 минут от начала введения препарата, при этом у некоторых больных восстановление ритма отмечалось в течение первых минут от начала введения первой дозы 10 мкг/кг, т.е., до того, как введённая доза препарата 10 мкг/кг полностью реализует свою антиаритмическую активность.

В связи с этим, целесообразным представляется применение четырёхэтапной схемы введения рефралона (5 мкг/кг — 5 мкг/кг — 10 мкг/кг — 10 мкг/кг), поскольку такая модификация способа применения препарата может позволить купировать аритмию с использованием меньших доз у большего количества больных, и тем самым существенно снизить риск аритмогенного действия (индукции желудочковых нарушений ритма сердца).

Подавляющее большинство пациентов с фибрилляцией предсердий нуждаются в поддерживающей антиаритмической терапии после восстановления синусового ритма. Учитывая фармакокинетические и фармакодинамические характеристики рефралона, отсутствие данных о взаимодействии с другими лекарственными препаратами, назначение поддерживающей антиаритмической терапии рекомендовано отложить до 24 часов после введения препарата. Следует отметить, что при такой тактике лечения у ряда пациентов происходил рецидив фибрилляции предсердий, обусловленный прекращением действия введённого препарата. Антиаритмические средства IC класса не оказывают влияния на продолжительность интервала QT и потенциально могут быть назначены сразу после восстановления синусового ритма.

Целью нашей работы было оценить эффективность и безопасность применения четырёхэтапной схемы введения препарата, а именно использование в качестве начальной дозы не 10 мкг/кг, а 5 мкг/кг.

В исследование было включено 100 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий. Всем пациентам проводилось обследование, направленное на выявление противопоказаний к процедуре кардиоверсии, которые регламентированы в инструкции к препарату. Всем пациентам, с продолжительностью эпизода аритмии более 48 часов выполнена чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭХО-КГ) с целью исключения тромботических образований в полостях и ушках предсердий.

Этап отбора кандидатов на кардиоверсию, проведение предварительного обследования и исключение противопоказаний выполнялись аспирантом Дзауровой Х.М.

В случае отсутствия противопоказаний всем пациентам в условиях блока интенсивной терапии под непрерывным прикроватным мониторингом вводился рефралон в первоначальной дозе 5 мкг/кг. При сохранении фибрилляции предсердий и отсутствии противопоказаний через 15 минут производили повторное введение рефралона в дозе 5 мкг/кг (суммарная доза 10 мкг/кг). При сохранении аритмии и отсутствии противопоказаний через 15 минут производили третье введение препарата в дозе 10 мкг/кг (суммарная доза 20 мкг/кг). При отсутствии купирования и отсутствии противопоказаний ещё через 15 минут производили ещё одно введение рефралона в дозе 10 мкг/кг (в этом случае достигалась максимальная суммарная доза 30 мкг/кг).

Дальнейшее введение прекращалось на любом из этапов в случае: восстановления синусового ритма; снижения частоты сердечных сокращений менее 50 уд/мин; удлинения интервала QT более 500 мс; развития аритмогенного действия препарата.

Данный этап работы, проводимый в условиях блока интенсивной терапии, осуществлялся врачом анестезиологом-реаниматологом Влодзяновским В.В.

Из 100 больных, которым проведено введение рефралона по модифицированной схеме (5 мкг/кг — 5 мкг/кг — 10 мкг/кг — 10 мкг/кг), синусовый ритм успешно восстановлен у 94 больных (суммарная эффективность при использовании препарата в дозе до 30 мкг/кг составила 94%). При этом 37 больных (37%) восстановили синусовый ритм при использовании минимальной начальной дозы препарата 5 мкг/кг.

Ранее в клинические испытания не включались пациенты с пароксизмальной формой аритмии, в виду высокой вероятности спонтанного купирования, такие пациенты были включены в изучение эффективности рефралона впервые. Все 20 больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий успешно восстановили синусовый ритм. При этом 60% из них восстановили ритм после введения начальной дозы 5 мкг/кг.

Из 80 пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий успешно восстановили синусовый ритм 74 пациента (эффективность составила 93%) у 26 больных (33%) синусовый ритм был восстановлен после введения дозы 5 мкг/кг. Основные результаты по эффективности представлены на рисунке 1.

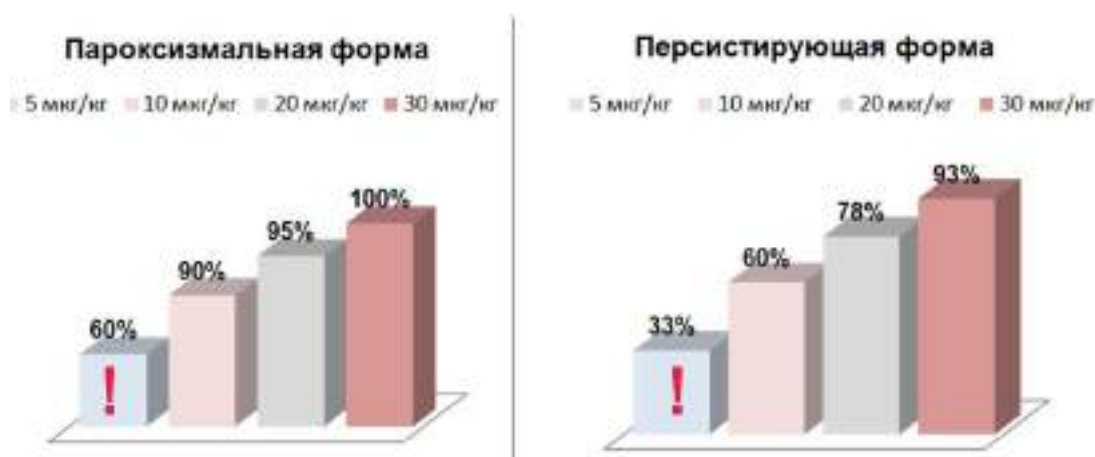


Рисунок 1 — Накопленная эффективность препарата Рефралон при пароксизмальной и персистирующей формах фибрилляции предсердий в зависимости от дозы.

У ряда пациентов (16%) отмечалось патологическое удлинение интервала QTc более 500 мс. При этом ни в одном случае не отмечалось развития желудочкового аритмогенного действия препарата (появление пробежек или устойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии, включая тахикардию типа TdP).

Брадиаритмии после введения рефралона были зарегистрированы у 11 больных (11%). Во всех случаях эпизоды синусовой брадикардии зарегистрированы у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий. У всех пациентов в течение нескольких минут отмечалось постепенное увеличение ЧСС до нормальных значений без каких-либо терапевтических вмешательств.

Пациенты, восстановившие синусовый ритм после введения рефралона в дозе 5 мкг/кг, были переведены из блока интенсивной терапии в течение 3 часов от начала введения препарата.

Применение модифицированного протокола медикаментозной кардиоверсии фибрилляции предсердий рефралоном позволило:

1. Продемонстрировать эффективность минимальной начальной дозы 5 мкг/кг у больных пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий.
2. Повысить безопасность кардиоверсии фибрилляции предсердий рефралоном, благодаря чему осуществлять более ранний перевод пациента из блока интенсивной терапии в отделение.
3. Производить раннее назначение профилактической антиаритмической терапии, минимизировать вероятность развития ранних рецидивов аритмии и сократить время пребывания пациента в стационаре.
4. Эффективность и безопасность применения начальной дозы 5 мкг/кг создает предпосылки использования препарата вне БИТов (в кардиологических и общетерапевтических отделениях, на догоспитальном этапе бригадами скорой медицинской помощи), что в перспективе может снизить финансовые затраты на стационарное лечение больных фибрилляцией предсердий.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ СТАТЕЙ И ДОКЛАДОВ:

1. «Модифицированный протокол медикаментозной кардиоверсии с использованием антиаритмического препарата рефралон. Первый опыт клинического применения». Выступление на конгрессе Cardiostim 2020. Дзаурова Х.М.
2. Патент № 2728715 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/452, А61К 33/06, А61Р 9/06. Способ лечения фибрилляции предсердий: № 2020102087: заявл. 20.01.2020: опубл. 30.07.2020 / Н. Ю. Миронов, Х. М. Дзаурова, Ю. А. Юричева [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
3. Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Гаглюева Д.А., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Эффективность и безопасность модифицированного протокола кардиоверсии фибрилляции предсердий с использованием отечественного антиаритмического препарата Рефралон. Первые результаты клинического применения. Кардиологический вестник. 2021;16(1):49-55. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601149>
4. Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Модифицированный протокол медикаментозной кардиоверсии с использованием нового антиаритмического препарата. Тезисы VIII Всероссийского съезда аритмологов (6-8 июня 2019, г. Томск) Стр.57. <https://tomskcardio.ru/feedback/>
5. Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Влодзяновский В.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Предварительные результаты применения модифицированного протокола медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий с использованием отечественного антиаритмического препарата рефралон. Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2020 г. Казань. Стр.109.
6. Восстановление синусового ритма при персистирующей фибрилляции предсердий у больных с ожирением: новые возможности лекарственной кардиоверсии / В. В. Влодзяновский, Т. А. Малкина, С. Ф. Соколов [и др.] // Кардиология. — 2017. — Т. 57. — № 10. — С. 80-86. — DOI 10.18087/cardio.2017.10.10036.
7. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий:

- результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности / Н. Ю. Миронов, Ю. А. Юричева, В. В. Влодзяновский [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2021. — Т. 17. — № 2. — С. 193-199. — DOI 10.20996/1819-6446-2021-03-05.
8. Острые изменения внутрипредсердной гемодинамики после электрической и лекарственной кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий / В. В. Влодзяновский, Н. Ю. Миронов, Ю. А. Юричева [и др.] // Вестник аритмологии. — 2019. — Т. 26. — № 1(95). — С. 24-30. — DOI 10.25760/VA-2019-95-24-30.
 9. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности / Н. Ю. Миронов, В. В. Влодзяновский, Ю. А. Юричева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2018. — Т. 14. — № 5. — С. 664-669. — DOI 10.20996/1819-6446-2018-14-5-664-669.
 10. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности / Н. Ю. Миронов, В. В. Влодзяновский, Ю. А. Юричева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2018. — Т. 14. — № 6. — С. 826-830. — DOI 10.20996/1819-6446-2018-14-6-826-830.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА И ФАКТОРОВ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ В РАМКАХ ДОАБОРТНОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ ДО 40 ЛЕТ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ И ПЛАНИРУЮЩИХ ПРЕРВАТЬ ПЕРВУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ

Организация: ФГБОУ ВО Волггму Минздрава России

Проектная команда: Долгова В.А.¹, Ткаченко Л.В.², Гриценко И.А.³, Тихаева К.Ю.⁴, Гаврилова И.С.⁵

1. Студент 5-го курса лечебного факультета

2. Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИНМФО,

3. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИНМФО

4. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии

5. Кандидат философских наук, доцент кафедры медико-социальных технологий с курсом педагогики и образовательных технологий дополнительного профессионального образования.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Росстата за 2020 год, количество аборт в РФ составляет 553,5 тыс. При этом первая беременность был прервана 43,0 тыс. раз [1]. Репродуктивный выбор женщины, порядок проведения доабортного консультирования являются дискуссионными вопросами как в России, так и в других странах. В РФ в соответствии с Концепцией охраны репродуктивного здоровья (РЗ) населения Российской Федерации на 2016-2025 годы меры государственной поддержки направлены на укрепление института семьи, на создание системы охраны репродуктивного здоровья, а также на снижение уровня репродуктивных потерь.

Любая женщина, столкнувшаяся с проблемой репродуктивного выбора, уязвима, нуждается как в консультации специалиста акушера-гинеколога, так и в качественной психологической поддержке. Неожиданное известие о беременности может привести к растерянности и шоку, тревоге, подавленности, агрессивности, эмоциональной нестабильности [2, 3]. Без профессиональной консультации повышается вероятность принятия неверного решения, о котором будет сожалеть женщина. Именно поэтому крайне важна работа специалистов, проводящих доабортное консультирование. В принятии решения об искусственном прерывании или сохранении беременности условно выделяют несколько этапов. Начало этой непростой ситуации — известие о беременности, при этом женщина делает предварительный выбор. Затем следует стадия сбора мнений — женщина сообщает о беременности узкому кругу близких людей и оценивает их реакции. На этом этапе возможно как утверждение, так и изменение ранее выбранного решения о прерывании/сохранении беременности. Следующий шаг — принятие окончательного решения. Затем, после прерывания или продолжения беременности, следует оценка своего выбора. На любом из этих этапов женщина нуждается в квалифицированной помощи специалиста по доабортному консультированию [4]. В соответствии со статьей 56 ФЗ «Об основах охраны

здоровья граждан в РФ», при сроке беременности 8-10 недель и при отсутствии социальных показаний запрещается делать аборт по желанию женщины в течение 7 дней с момента обращения. Если срок беременности 4-7 недель и 11-12 недель (не позднее окончания 12 недели), то время «тишины» составляет 48 часов. После регламентированного времени «тишины» женщина снова попадает на прием к акушеру-гинекологу и высказывает окончательное решение об аборте или сохранении беременности.

Прерывание беременности может сопровождаться рядом осложнений: кровотечения, инфекционно-воспалительные процессы, нарушение менструального цикла, травма шейки матки и перфорация матки при хирургическом аборте и др. Среди отдаленных последствий значимым является невынашивание беременности и вторичное бесплодие. Кроме того, важно учитывать, что большинство беременностей, в том числе и первых, по данным за 2021 год приходится на возраст 25-29 лет [1]. На этот возрастной промежуток приходится увеличение частоты встречаемости преждевременной недостаточности яичников с 0,01% до 1% [5].

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — это актуальная проблема для женщин всего мира. Клинически ПНЯ проявляется олиго/аменореей на протяжении 4-х и более месяцев в сочетании с уровнем фолликулостимулирующего гормона более 25МЕ/мл [6]. Для женщины диагноз ПНЯ означает стойкое нарушение репродуктивной функции с возможностью ее реализации только при условии использования донорских ооцитов, что в ряде случаев неприемлемо для женщины или супружеской пары. Наличие факторов высокого риска развития ПНЯ у пациента должно являться показанием для детальной оценки овариального резерва с применением имеющихся методов (лабораторных, инструментальных), что позволит выработать тактику дальнейшего наблюдения или своевременного вмешательства [7, 8, 9].

Оценка овариального резерва не входит в доабортное консультирование, что связано с недостатком информации о значимости изучения этих данных при принятии решения о прерывании беременности. В связи с этим на этапе доабортного консультирования представляется возможным повлиять на решение сохранить беременность путем выявления факторов риска ПНЯ и лабораторных, ультразвуковых критериев снижения овариального резерва [10].

Основная часть. В ходе исследования были получены новые данные о лабораторных и инструментальных показателях овариального резерва у женщин в возрасте до 40 лет, проживающих на территории Волгоградской области и планирующих прервать первую беременность. Также был изучен анамнез женщин с целью идентификации факторов риска преждевременной недостаточности яичников. Впервые был разработан раздел доабортного консультирования, посвященный овариальному резерву женщины, планирующей прервать первую беременность.

Задачами проекта являлись:

1. Провести комплексную оценку основных показателей овариального резерва и изучить наличие факторов риска преждевременной недостаточности яичников женщин в возрасте до 40 лет, проживающих на территории Волгоградской области и планирующих прервать первую беременность;
2. Проанализировать полученные данные с целью выявления случаев снижения овариального резерва и факторов риска ПНЯ среди женщин в возрасте до 40 лет, проживающих на территории Волгоградской области и планирующих прервать первую беременность;
3. Разработать модифицированный алгоритм доабортного консультирования совместно со специалистами по перинатальной психологии с целью включения в него раздела,

направленного на изучение факторов риска ПНЯ и ранних маркеров снижения овариального резерва, а также беседы направленной на информирование женщины о репродуктивном потенциале и его лимитированности;

4. Провести оценку эффективности модифицированного алгоритма доабортного консультирования женщин в возрасте до 40 лет, проживающих на территории волгоградской области и планирующих прервать первую беременность.

С целью идентификации факторов раннего снижения овариального резерва изучен анамнез женщин в возрасте до 40 лет, проживающих на территории Волгоградской области и планирующих прервать первую беременность. Пациенткам предлагалось заполнить анкету, которая включала вопросы о семейном и личном анамнезе. Вопросами анкеты были: вес при рождении, перенесенные операции на органах малого таза, яичниках, перитонит, аномальные маточные кровотечения, кровотечения органов малого таза, химио- и лучевой терапия, кисты яичников до и после менархе, возраст менархе, продолжительность менструального цикла на протяжении жизни и в последние 2 года, регулярность цикла, сведения о количестве беременностей, детей, аборт, выкидышей, наличие вредных привычек (алкоголизм, курении, прием наркотиков), а также возраст наступления менопаузы у матери.

У женщин в возрасте до 40 лет, проживающих на территории Волгоградской области и планирующих прервать первую беременность, была проведена комплексная оценка основных показателей овариального резерва: содержание в крови антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ингибина В, ультразвуковой подсчет количества антральных фолликулов. Снижение овариального резерва обнаружено у 6% обследованных.

На основании полученных показателей снижения овариального резерва, используя среду R (R-studio), методы дескриптивной статистики, регрессионного анализа, предиктивной аналитики, проведен статистический анализ полученных данных, разработана и зарегистрирована база данных №2021622405 «Показатели овариального резерва у женщин, планирующих прервать первую беременность».

Совместно с перинатальным психологом и врачами, осуществляющими доабортное консультирование, впервые разработан модифицированный раздел доабортного ведения пациентов, посвященный овариальному резерву, который позволяет женщине принимать более информированное и обоснованное решение о пролонгировании или прерывании беременности. Учитывая существующий алгоритм консультирования, логичным является обсуждение проблемы ПНЯ при первичном приеме, поскольку ко второму приему гинеколога женщина уже должна обладать всей информацией о предстоящем решении и принять решение. В связи с этим при первом обращении женщины по поводу прерывания нежелательной беременности нами рекомендовано проведение врачом акушером-гинекологом беседы о проблеме ПНЯ и проведение оценки рисков данного заболевания. Целесообразно обсуждать проблему ПНЯ с женщинами, планирующими прервать первую беременность, а также с женщинами, которые не исключают желание родить второго и последующих детей в будущем. Беседу следует начать с объяснения процесса физиологической потери резерва яичников. Далее необходимо пояснить, что истощение яичников может происходить и в репродуктивном возрасте, и при этом молодая женщина теряет способность к деторождению. В ходе беседы важно отметить следующее:

- с проблемой ПНЯ сталкиваются не менее 1% женщин репродуктивного возраста, и на сегодняшний день идет тенденция к увеличению данной патологии;
- ПНЯ — это раннее, несвоевременное наступление менопаузы у женщин до 40 лет. Нарушение фертильности наступает уже за несколько лет до этого;

- когда ПНЯ уже диагностировано, единственная возможность родить ребенка — это использование вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО), но с помощью донорских яйцеклеток.

Далее следует объяснить, что существует несколько факторов, которые могут помочь выявить высокие риски наступления ПНЯ. С целью определения риска ПНЯ на основе анамнестических данных рекомендовано уточнить:

1. В каком возрасте наступила менопауза у матери пациентки, бабушки, сестры?
2. У кого-то из родственников по женской линии был установлен диагноз ПНЯ?
3. Есть ли родственники по женской линии, которые имеют проблемы в зачатии в сочетании с отсутствием менструаций?
4. Проводилась ли пациентке когда-либо лучевая или химиотерапия?
5. Выявлялись кисты яичников в детстве, в юности, во взрослом возрасте?
6. Менялся ли характер менструального цикла последние 1-2 года (стал короче, менструации скуднее)?

В том случае, если женщина ответила положительно на 2-5 вопрос, или у матери/у бабушки пациента менопауза наступила до 45 лет, целесообразно предложить женщине провести исследование уровня антимюллерова гормона (АМГ). Даже в том случае, если женщина не согласится провести исследование АМГ или не будет иметь информации по вышеперечисленным вопросам, врач акушер-гинеколог все равно добьется важнейшей цели — информированности пациента о рисках ПНЯ, что безусловно приведет к более обоснованному и качественному решению пациента о пролонгировании или прерывании беременности.

По результатам проекта разработана программа повышения квалификации специалистов «Медико-социальная работа при доабортном консультировании» на базе кафедры медико-социальных технологий с курсом П и ОТ ДПО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование «Оценка овариального резерва и факторов риска преждевременной недостаточности яичников у женщин, проживающих на территории Волгоградской области и планирующих прервать первую беременность» является крайне актуальным, поскольку одной из насущных задач Российского здравоохранения является проблема снижения количества аборт. Оно отвечает требованиям Государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», Национальным проектам «Здравоохранение» и «Демография» и соответствует задачам «Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины», «Концепции охраны репродуктивного здоровья (РЗ) населения Российской Федерации на 2016-2025 годы».

Прерывание беременности по желанию женщины при сроке до 12 недель входит в обязательное медицинское страхование, следовательно, часть бюджетных средств расходуется на снижение репродуктивного потенциала нации, что не соответствует задачам развития государства. Безусловно, у женщин есть право на бесплатную медицинскую помощь, в том числе и в вопросе прерывания беременности. Но это «право» не должно вредить здоровью пациентов, ведь аборт у женщин с ПНЯ означает невозможность в дальнейшем реализовать репродуктивную функцию. Расширение доабортного консультирования не влечет за собой дополнительных затрат, но повышает вероятность пролонгирования беременностей, и, следовательно, снижает расходы на проведение аборт из средств ОМС.

Работа выполнена при финансовой поддержке внутренних грантов ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. — М., 2021. — 171 с.
2. Балина Т. Н. Репродуктивные установки женщин в контексте законодательного права на аборт // *Философия права*. 2018;1(84).
3. Иванова А. Д., Сульдин А. М. Социальный портрет женщины, пришедшей на аборт. Эффективность доабортного консультирования // *Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации*. — 2018;262-262.
4. Информационно-методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17.07.2017 года N 15-4/10/2-4792 «Психологическое консультирование женщин, планирующих искусственное прерывание беременности».
5. Panay N., Anderson R.A., Nappi R.E. et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426–46.
6. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L., Davies M., Anderson R. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;5(31):926–37.
7. Ткаченко Л.В., Гриценко И.А., Тихаева К.Ю., Свиридова Н.И., Гаврилова И.С., Долгова В.А. Оценка факторов риска и прогнозирование преждевременной недостаточности яичников. // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(1):73–80. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.273>.
8. Ткаченко Л.В., Гриценко И.А., Тихаева К.Ю., Свиридова Н.И., Гаврилова И.С., Долгова В.А., Савостова Е. А. Возможности прогнозирования исходов первого прерывания беременности у женщин с низким овариальным резервом. // *Сборник тезисов XXVII ВСЕРОССИЙСКОГО КОНГРЕССА с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы»*. М., 2021. — С.136–137.
9. Ткаченко Л.В., Гриценко И.А., Тихаева К.Ю., Свиридова Н.И., Гаврилова И.С., Долгова В.А., Савостова Е. А. Проблемы доабортного консультирования в РФ. Тезисы VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (18–20 февраля 2021 года, г. Санкт-Петербург). — Москва: Изд-во журнала StatusPraesens, 2020. — 111 с.
10. Ткаченко Л.В., Гриценко И.А., Тихаева К.Ю., Свиридова Н.И., Гаврилова И.С., Долгова В.А., Савостова Е. А. Репродуктивный выбор женщины: модульная медико-социальная программа. // *Сборник тезисов XXVII ВСЕРОССИЙСКОГО КОНГРЕССА с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы»*. М., 2021. — С.138–139.

ОЦЕНКА ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВИОЛАЦЕИНА В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТА ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ Т-ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

**Организация: ФГАОУ ВО «Белгородский Государственный Национальный
Исследовательский Университет»**

**Проектная команда: Доманин А.С., Муслимов А., Скоркина М.Ю. Ляховченко
Н.С., — Бахмудова Е.А., Кузнецова Е.М., Орфмохамед А.**

ВВЕДЕНИЕ

Т-лимфобластный лейкоз- самое распространенное злокачественное заболевание у детей. В структуре педиатрической онкологической патологии доля Т-лимфобластного лейкоза составляет до 25% всех опухолей и до 75% всех гемобластозов.

Клиническая презентация Т-лимфобластного у детей весьма вариабельна и обусловлена опухолевой инфильтрацией и нарушением функции пораженных органов.

Интоксикационный синдром проявляется астенией, недомоганием, потерей массы тела и утратой психомоторных навыков у детей раннего возраста.

Основной целью терапии Т-лимфобластного лейкоза является уничтожение основной массы опухолевых клеток, восстановление функции костного мозга и других органов.

Терапия Т-лимфобластного лейкоза у детей раннего возраста затруднена в следствии следующих факторов:

1. Незрелости метаболических процессов у детей
2. Высокая устойчивость к препаратам второй линии
3. Побочные реакции после назначения противоопухолевых препаратов.
4. Низкая эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток костного мозга.

Исходя из вышеперечисленных факторов, разработка и внедрение новых противоопухолевых препаратов в качестве компонентов таргетной терапии остается весьма актуальной.

ВИОЛАЦЕИН МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Пигмент виолацеин — метаболит аборигенного штамма Белгородской области из реки Везёлка *Janthinobacterium violaceum* VKM В-3515, который обладает противоопухолевыми свойствами. Применение пигмента позволит избежать дефицита препаратов, за счет производства новых комбинированных композиций с виолацеином на основе уже существующих. Может быть компонентом совершенно новых средств

Свойства:

- не токсичен;
- легко получить в сухом состоянии;
- продуцент не требует особых условий культивирования;
- активен в отношении бактерий и некоторых плесневых грибов;
- растворим в ацетоне, этаноле, этилацетате и диметилсульфоксиде; — не растворим в воде.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Цель: разработать новый лекарственный препарат для лечения Т-лимфобластного лейкоза. Разработка и внедрения в клиническую практику новой схемы таргетной терапии.

Потребительские сегменты

Фармацевтические компании Российской Федерации («Р-Фарм», «Биокад», «Генериум») Гематологические и онкологические центры РФ.

ЦЕННОСТНОЕ ПРЕДЛОЖЕНИЕ

Разработка лекарственного сырья обеспечит фармацевтические компании РФ рабочим материалом, центры гематологии и онкологии получат новый препарат для лечения больных Т-лимфобластным лейкозом, а кадровый потенциал (в т.ч. молодые к.н.) будет способствовать развитию и разработке новой таргетной терапии, которая существенно улучшит качество и продолжительность жизни пациентов больных Т-лимфобластным лейкозом.

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1 этап

Поиск клеточных культур для исследования

Разработка схемы эксперимента и подбор режима культивирования

2 этап

Проведения эксперимента на лабораторных животных

3 этап

Привлечения инвесторов, сотрудничество с предприятиями

4 этап

Внедрения в производство, использования в клинической практике.

ОБЩАЯ ТРАЕКТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЛАБОРАТОРИИ

Организационный блок:

- оформление необходимой документации проекта лаборатории;
- разработка дорожной карты развития, в том числе и взаимодействия с индустриальными партнерами;
- разработка тематического плана публикаций и РИД.

Блок работ с клеточными культурами:

- разработка и проведения методик эксперимента с линиями клеток Jurkat, Tf-1, оценка цитотоксической активности виолацеина на культуры клеток

Блок биохимических, физиологических и аналитических работ. Работа в виварии:

- разработка общего алгоритма исследования метаболических путей, рецепторов, ферментных систем, через которые виолацеин проявляет цитотоксический эффект на лейкозные клетки. Работа с лабораторными животными, оценка влияния виолацеина на здоровые клетки, пути выведения пигмента из организма

Блок конструкторских работ:

- постановка общего алгоритма разработки лабораторных схем и регламентов для проектирования процессов

Блок разработки и продвижения проектов:

- разработка дорожных карт разработки на основании спроектированных процессов
- разработка перспективного плана сотрудничества с индустриальными партнерами

Основные регулярные ожидаемые результаты

1. Получить данные об цитотоксической активности виолацеина по отношению к клеткам линии Jurkat, Tf-1
2. Используя полученные данные воспроизвести модель эксперимента на бластах полученных от пациентов больных Т-лимфобластного лейкоза.
3. Оценить активность виолацеина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.
4. Оценка влияния виолацеина на нормальные клетки.
5. лабораторные регламенты и схемы получения минимально жизнеспособных моделей
6. проекты молодых ученых и студентов как основа развития биотехнологий
7. научно-исследовательский контингент с навыками проектной деятельности
8. привлечение бюджетного и внебюджетного финансирования
9. публикации и РИД

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ФАКТОРОВ РОСТА АУТОЛОГИЧНОЙ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ ПЛАЗМЫ И СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОНАРТРОЗА

Организация: ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России

Проектная команда: Егоров Н.А.¹, Сидоров Н.С., Семина К.С.

1. Студент 6 курса Института клинической медицины ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ

ВВЕДЕНИЕ

Растущее количество болезней опорно-двигательного аппарата в популяции человека делают крайне актуальным внедрение новых методов лечения заболеваний этих органов, к числу которых можно отнести лечение комбинированным препаратом стромально-вазкулярной фракции и кондиционированной аутоплазмой (далее-Препарата, препарата SVF и АСР) жировой ткани.

В клинической практике на сегодняшний день разработаны комплексные методы лечения дегенеративно-дистрофических изменений, а также изменений, возникших вследствие механических воздействий, включающие в себя медикаментозные, хирургические и физиотерапевтические мероприятия. Все эти методы направлены на улучшение обменных процессов в костной ткани, сухожилиях, связках, хрящах. [1]

Но большинство существующих до настоящего времени методов либо не позволяют восстановить морфологическую структуру близкую к гиалиновому хрящу, либо восстановленная ткань с течением времени лизируется. [2]

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить статистически достоверный терапевтический эффект комбинированного препарата аутологичной кондиционированной плазмы и стромально-вазкулярной фракции на моделях патологий опорно-двигательного аппарата.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Оценить регенераторное влияние комбинированного препарата стромально-вазкулярной фракции и аутологичной кондиционированной плазмы на ткань хрящей путем воздействия на модели патологий опорно-двигательного аппарата
2. Исследовать вероятные побочные эффекты применения комбинированного препарата стромально-вазкулярной фракции и аутологичной кондиционированной плазмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кроликах (n = 9) массой 2-4 кг при достаточном количестве подкожно-жировой клетчатки, определяемой пальпаторным путем. Кролики были получены из вивария университета, разрешение на проведение комплекса исследований выдано локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ, протокол заседания №8, исследо-

вание на животных моделях проводилось на основании соответствия нормам действующего законодательства РФ.

Опытных животных случайным образом разделяют на 3 равные по численности репрезентативные группы: опытную с введением препарата, опытную без введения препарата и контрольную.

Распределение кроликов можно условно отобразить в Таблице 1.

Таблица 1. — Распределение кроликов в группах

	Опытная группа с введением Препарата АСР и SVF	Опытная группа без введения препарата АСР и SVF	Контрольная группа
Количество кроликов	3	3	3

Кроликам из опытных групп создаются модели повреждений: для исследования терапевтического эффекта комбинированного препарата SVF и АСР нами были созданы модели патологии сустава: для создания модели остеоартрита производилось в условиях манипуляционной вивария рассечение передней крестообразной связки по методу М. Yoshioka.

В качестве общей анестезии кроликов во время манипуляции применялся рометар в дозе 4,0-6,0 мг/кг внутримышечно с последующим (через 20 минут) внутримышечным введением золетила-50 в дозе 5-10 мг/кг. Указанная комбинация препаратов позволяла добиться устойчивой и достаточной анальгезии и релаксации в течение 30 минут.

Изготовление комбинированного препарата АСР и SVF осуществлялся по стандартной методике, разработанной компанией Артрекс. Забор SVF после обработки операционного поля осуществлялся через 2 прокола по 3 мм по латеральным поверхностям передней брюшной стенки на расстоянии 10 см от апоневроза срединной линии живота, определяемой пальпаторно. Через проколы вводилась канюля для инфильтрации и производилась местная анестезия 30-60 мл с каждой стороны раствором Кляйна. Через 15-20 минут выполняется забор 20-30 мл липоасpirата в шприц.

Далее осуществлялось первое центрифугирование липоасpirата со скоростью 2500 об./мин. в течение 4 минут, далее проводится выделение липоасpirата с последующим разрушением жировой ткани путем перемещения через переходник для шприцов.

Внешний вид использовавшейся лабораторной центрифуги можно увидеть на рисунке 1:



Рисунок 1 — Внешний вид лабораторной центрифуги, использовавшейся нами для получения стромально-васкулярной фракции



Рисунок 2 — Инструменты, использовавшиеся нами для получения Препарата SVF и АСР



Рисунок 3 — Внешний вид двойного шприца для введения комбинированного препарата SVF и АСР

Одновременно производился забор 1-3 мл крови из ушных вен кролика в шприц, затем осуществлялось помещение в пробирку с антикоагулянтом. Далее после центрифугирования со скоростью 1500 об/мин в течение 5 минут было получено 0,6-0,8 мл, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы. Стромальная васкулярная фракция смешивалась с обогащённой тромбоцитами плазмой.

Для проверки эффективности регенераторного воздействия препарата SVF проводилось гистолого-морфологическое исследование тканей конечности, подвергшихся действию препарата через 3 месяца после введения и конечности, куда введение препарата не проводилось.

Для гистологического исследования материал фиксировался 10%-м формалином. Материал направлялся в патологоанатомическую лабораторию, где подготавливался и анализировался. Костную ткань декальцинировалась в растворе уксусной кислоты в течение 10 дней, обезвоживалась в спиртах возрастающей концентрации с последующей заливкой в парафин. Окончание процесса декальцинации проверялось методом сгибания кусочка и при помощи пробы с тонкой иглой.

Полученные парафиновые блоки нарезались на санном микротоме МС-2 и для оценки патологических изменений окрашивались железным гематоксилином, кислым фуксином и пикриновой кислотой по Ван-Гизону.

Также всем животным на протяжении всего периода исследования проводился мониторинг данных общего анализа крови. При этом отмечалось повышение лейкоцитов и СОЭ в первый месяц после введения комбинированного препарата SVF и АСР с их последующей нормализацией. Результаты данных исследований можно отобразить в таблице 2.

Таблица 2. Результаты данных исследований

№крол./показатель	Лейкоциты перед началом	Лейкоциты ч/з 1 мес.	Лейкоциты ч/з 2 мес.	Лейкоциты ч/з 3 мес.	P1<0,05	P2<0,05
1	5,5	10,6	5,5	6,8	Да	Нет
2	5,1	11,2	7,4	4,9	Да	Нет
3	6,9	11,8	6,9	5,3	Да	Нет
4	5,3	10,3	5,3	6,1	Да	Нет
5	4,9	12,0	7,3	5,7	Да	Нет

РЕЗУЛЬТАТЫ

При микроскопическом исследовании полученных образцов из опытной группы с введением препарата SVF и АСР через 3 месяца после момента введения отмечалось большое количество фиброзной ткани, преимущественно закрывшей имевшиеся вертикальные трещины, а также внеклеточного матрикса, хондроцитов было обнаружено незначительное количество.

При микроскопическом исследовании полученных образцов из опытной группы без введения препарата SVF и АСР через 3 месяца после момента введения отмечались малоизмененные вертикальные трещины и зоны размягчения хряща.

При микроскопическом исследовании образцов из контрольной группы отмечалось наличие интактной хрящевой ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных значения чувствительности, специфичности и прогностической ценности позволили использовать оценку акустических характеристик трущихся поверхностей суставных хрящей коленных суставов методом артрофонографии для диагностики заболеваний и оценки эффективности различных методов лечения.

При определении нормальности распределения результатов анализа лейкоцитов у кроликов, участвовавших в исследовании, было обнаружено, что распределение значений уровня лейкоцитов у различных особей соответствует нормальному.

При этом различия значения лейкоцитов перед началом исследования и на первый месяц после введения препарата являются статистически значимыми (P1), но различия значения лейкоцитов перед началом исследования и на третий месяц после введения препарата являются статистически незначимыми (P2).

По нашему мнению, это связано с тем, что после введения Препарата SVF и АСР наблюдалась воспалительная реакция, связанная с методикой создания модели патологии.

При введении препарата стромально-васкулярной фракции жировой ткани наблюдались морфологически подтвержденные признаки регенеративных процессов при введении комбинированного препарата стромально-васкулярной фракции и аутологичной кондиционированной плазмы при внутрисуставном введении.

При исследовании побочных эффектов применения препарата стромально-васкулярной фракции жировой ткани наблюдался статистически достоверный лейкоцитоз в первый месяц после введения препарата, но на третий месяц после введения препарата статистически значимое действие препарата отсутствует.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Макушин, В. Д. К вопросу об активизации процессов, регулирующих восстановление структуры суставного хряща (обзор литературы и собственные данные) / В. Д. Макушин, Т. А. Ступина // Гений ортопедии. — 2014. — № 1. — С.82–88.
2. Багирова, Г. Г. Избранные лекции по ревматологии: [учеб. пособие для слушателей послеиплом. проф. образования врачей] / Г. Г. Багирова. — Москва: Медицина, 2008. — С.13.123
3. Алексеева, И.С. Клинико-экспериментальное обоснование использования комбинированного клеточного трансплантата на основе мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани у пациентов с выраженным дефицитом костной ткани челюстей / И.С. Алексеева, А.В. Волков, А.А. Кулаков, Д.В. Гольдшейн // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2012. — Т. 7. — № 1. — С. 97–105.
4. Бобро, Л.И. Фибробласты и их значение в тканевых реакциях / Л.И. Бобро // Архив патологии. — 1990. — Т. 52. — Вып. 12. — С. 65–68
5. Бухарова, Т.Б. Разработка тканеинженерной конструкции на основе мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани, полилактидных носителей и тромбоцитарного геля для восполнения костного дефекта: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Т.Б. Бухарова. — М., 2014. — 26 с
6. Василевич, И.Б. О клеточных технологиях лечения трофических язв с использованием мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани / И.Б. Василевич, Е.В. Баранов, С.В. Пинчук [и др.] // 2-й Национальный конгресс по регенеративной медицине: мат. конгресса. (Москва, 3–5 декабря 2015). — М., 2015. — С. 34.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА НЕОАДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИФРОВОЙ РЕНТГЕНОГРАФИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Организация: ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Проектная команда: Жукова Л.Г.¹, Тележникова И.М.², Сетдикова Г.Р.³

1. Л.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по онкологии ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ;

2. Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ;

3. Младший научный сотрудник лаборатории инновационной патоморфологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Проблема оценки степени регресса опухоли после неоадьювантной терапии. Актуальность разработки новых методов и протоколов исследования.

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространённым онкологическим заболеванием во всём мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2020 г., РМЖ при заболеваемости свыше 2,2 млн женщин в год занимает лидирующую позицию в структуре онкологической смертности среди женского населения, отвечая за 685 тыс. смертей ежегодно (World Health Organisation, 2020).

Возможности лечения РМЖ постоянно расширяются. Сама терапия становится более эффективной и менее травматичной. Активно применяется комбинированная терапия, предусматривающая междисциплинарный подход. Данный подход предполагает консилиум из врачей различных специальностей (онколог, хирург, химиотерапевт, лучевой терапевт и морфолог), что позволяет подобрать оптимальный вариант лечения для каждого пациента. Термин «неоадьювантная терапия» (НАТ) подразумевает проведение системной химио- или гормонотерапии перед началом локального лечения (Tuulyadin S., 2000). Точная оценка ответа на НАТ даёт важную информацию о влиянии системной терапии на биологические свойства опухоли (Wang H. et al., 2020). В многочисленных исследованиях обнаружено, что достижение полного морфологического ответа (pCR) показывает лучшие отдалённые результаты в группах больных с агрессивным фенотипом РМЖ. Кроме того, оценка морфологического ответа опухоли после НАТ предоставляет уникальную возможность для отбора пациентов, нуждающихся в постнеоадьювантном лечении (Asaoka M. et al., 2020). Таким образом, в настоящее время морфологическая оценка регресса опухоли несёт в себе и прогностическую, и предиктивную значимость. НАТ при РМЖ — это быстро развивающееся направление, вызывающее огромный интерес к текущим клиническим испытаниям. В результате активного внедрения НАТ существует значительная вариабельность в методах патоморфологической оценки регресса опухоли, интерпретации самой оценки, и, исходя из этого, появляются различные последующие клинические решения (Bossuyt et al., 2015).

Известно, что не редкость, когда при сопоставлении клинических и рентгенологических данных отмечается полный или выраженный регресс опухоли в ответ на НАТ, а в операци-

онном материале при морфологическом исследовании регистрируется частичный или минимальный ответ (Schott et al., 2005). Также предпринимаются многочисленные попытки выявить молекулярно-биологические маркеры, позволяющие предсказать ответ опухоли на лечение, тем не менее единственным доказательным методом определения эффекта от лекарственного препарата остается морфологическая оценка регресса. Известно множество различных систем оценки морфологического регресса РМЖ после НАТ. Наиболее широко используемая и проверенная в клинической практике — концепция полной морфологической регрессии (pCR — pathologic complete response) (Esserman et al., 2012). В 2014 г. управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило применение оценки pCR в качестве суррогатного маркера эффективности НАТ, как имеющего существенное прогностическое значение для пациенток с РМЖ. В 2015 г. изданы методические рекомендации международного экспертного сообщества по РМЖ BIG-NABCG (Breast International Group-North American Breast Cancer Group), содержащие основные принципы стандартизации оценки pCR на проведенную НАТ (Senkus et al., 2015).

На сегодняшний день в клинических рекомендациях Европейского общества онкологов (ESMO) с 2015 г. и клинических рекомендациях по патологоанатомической диагностике РМЖ 2018 г. Российского общества патологоанатомов (РОП), для определения выраженности лечебного эффекта НАТ при РМЖ рекомендуется использовать систему оценки ложа остаточной опухоли, RCB (residual cancer burden). Система RCB — математическая модель, предложенная Symmans W. с соавт. в 2007 году, на основании оценки характеристик остаточной опухоли и кривых безрецидивной выживаемости больных. Наиболее сложной задачей метода RCB является точное определение размера ложа опухоли, так как критерии его недостаточно четкие (Ю. Ю. Андреева и др., 2016). Также следует отметить, что надлежащая выборка фрагментов из опухолевого ложа при полном клиническом ответе является критически важным аспектом достоверной регистрации pCR.

При сравнении российских клинических рекомендаций по диагностике РМЖ с европейскими и американскими, обращает на себя внимание отсутствие упоминания о возможности применения рентгенографии при морфологическом исследовании макропрепаратов при РМЖ. Также следует подчеркнуть, что метод цифровой рентгенографии (ЦРГ) в отечественной науке малоизвестен.

Морфологическая оценка регресса является золотым стандартом определения эффективности проведенной лекарственной терапии (Sethi et al., 2012). В то же время актуальность разработки новых методов и протоколов морфологического исследования не вызывает сомнений, поскольку морфологи сталкиваются с целым рядом проблем как при макроскопическом, так и при микроскопическом исследованиях (Penault-Ilorca et al., 2016). При полном или выраженном регрессе макроскопически сложно достоверно определить ложе опухоли, особенно в крупных образцах или образцах с массивным фиброзом окружающей ткани молочной железы. Постановка металлической метки в опухоль при биопсии до начала НАТ также может быть неэффективной, в результате её механического смещения, миграции или поломки (Malter et al., 2016).

В мировой практике рентгенография образцов МЖ в отдельных отделениях патологии используется в течение 30 лет. ЦРГ макропрепаратов является современной заменой аналоговой рентгенографии (РГ). Ведущие американские онкологические центры имеют по несколько таких систем. Наиболее частой сферой применения РГ является интраоперационное сканирование образцов тканей при секторальной резекции молочной железы, особенно при пальпаторно неопределяемых образованиях. Кроме того, рентгенография образца помогает определить статус краёв резекции (D'Orsi 1995; McCormick et al., 2004; Kaufman et al., 2007; Song Hon et al., 2013). Исследователями из Великобритании было показано, что статисти-

чески значимо больше микрокальцинаты различимы с помощью ЦРГ, нежели прямой РГ (Morel et al., 2017). Важно отметить, что идентификация микрокальцинатов в макропрепарате МЖ при морфологическом исследовании выступает в качестве значимого параметра, так как микрокальцинаты являются индикатором карциномы *in situ* (CIS) и ложа опухоли в образцах МЖ после НАТ. Учёные из США под руководством Y. Wang пришли к выводам, что ЦРГ существенно быстрее (Wang et al., 2014). Также преимуществами ЦРГ являются габариты и мобильность, позволяющие устанавливать его в любой патоморфологической лаборатории. Важной особенностью аппарата является простота эксплуатации и возможность 10-кратного геометрического увеличения с точными измерениями на любом уровне, что позволяет выявить мелкие патологические очаги, не пальпируемые и невидимые человеческим глазом. Рентгенография образцов необходима для более четкого выявления измененных очагов, направляя в необходимую область (Maloney et al., 2018; Joe, Esserman, 2019).

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о том, что решение существующих проблем морфологической оценки степени регресса РМЖ после НАТ, а также поиск новых прогностических и предиктивных факторов опухоли приобретает сегодня особую актуальность. Применение ЦРГ при морфологическом исследовании операционного материала от больных РМЖ после НАТ является актуальной темой для изучения с возможностью стандартизации и применения в практике ведущих лечебно-диагностических и онкологических центров России.

ГИПОТЕЗА И ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение цифровой рентгенографии при морфологическом исследовании послеоперационных образцов от больных раком молочной железы после проведенного неoadьювантного лечения способно улучшить оценку степени патоморфологического регресса опухоли. Целью исследования является оптимизация морфологической оценки остаточной опухоли после проведенной неoadьювантной лекарственной терапии у пациенток больных раком молочной железы.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить макроскопические параметры ложа опухоли на операционном материале от пациенток больных раком молочной железы без и с применением цифровой рентгенографии;
2. Определить морфологические и иммуногистохимические особенности опухоли до и после проведенной неoadьювантной лекарственной терапии при соблюдении строгой аналитической валидности, с применением современных методик;
3. Определить диагностическую эффективность макроскопического исследования образцов молочной железы с применением цифровой рентгенографии;
4. Оценить корреляцию двух различных подходов к исследованию ложа опухоли
5. Разработать алгоритм морфологического исследования операционного материала при раке молочной железы после неoadьювантной химиотерапии с применением цифровой рентгенографии.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения

Соблюдение правильной фиксации послеоперационного образца (доставка в лабораторию патоморфологии в течение часа после операции строго в нативном виде); наличие парафиновых блоков, содержащих достаточное количество ткани для изготовления как минимум 4 репрезентативных срезов; клинически выраженный регресс (полный или частичный ответ) первичной опухоли в ответ на неоадьювантное лечение; использование при макроскопическом исследовании рентгеновской системы визуализации Faxitron® Path system (digital X-ray); клинические данные должны содержать сведения о проведенной неоадьювантной терапии, размерах и локализации первичной опухоли по данным пальпации и лучевых методов до начала лечения.

Критерии не включения

Недостаточное количество ткани в опухолевых блоках для проведения исследования; мультицентрическая форма роста РМЖ; отсутствие информации и материалов о методах и методике макроскопического исследования; отсутствие необходимых клинических данных.

Критерии исключения

Выявление выраженных дефектов фиксации, обезвоживания и обезжиривания образцов отобранных готовых парафиновых блоков при изготовлении гистологических и иммуногистохимических стеклопрепаратов.

Техническим результатом является повышение точности морфологической диагностики регресса рака молочной железы после неоадьювантной лекарственной терапии.

Материальные средства исследования:

1. Световой микроскоп Primo Star (Carl Zeiss Microscopy, Германия);
2. Система окраски иммуногистохимических и иммуноцитохимических препаратов универсальная Autostainer с принадлежностями (VENTANA);
3. Антитела моноклональные и поликлональные для иммуногистохимических исследований и система детекции EnVision Flex (VENTANA). Для проведения иммуногистохимического исследования планируется использовать автоматизированный иммуостейнер Ventana BenchMark Ultra и рекомендуемые протоколы окрашивания с использованием системы детекции ultraView Universal DAB Detection Kit и антитела ER(SP1), PR(1E2), Ki-67(30-9), Her2/Neu(4B5) Roche-Ventana;
4. При неопределенном HER2 статусе, посредством иммуногистохимического метода, будет проведено дополнительное исследование методом двухцветной хромогенной in situ гибридизации с набором Inform Her2 Dual ISH DNA Probe Cjctail Assay Roche-Ventana;
5. Рентгеновская система визуализации PathVision by Faxitron;
6. Сканирующие приборы Panoramic 250 FLASH II system 3DHISTECH и Aperio Leica Biosystems Imaging.

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Два различных подхода к исследованию ложа опухоли:

- опухолевое ложе исследуется полностью на нескольких серийных срезах (метод 1)
- на одном срезе максимальной плоскости поперечного сечения опухолевого ложа (метод 2)

Для достижения нового технического результата диагностики регресса РМЖ после НАТ при морфологическом исследовании послеоперационного образца проводят цифровую рентгенографию (ЦРГ). С целью исследования ложа опухоли, посредством цифрового рентгена оцениваются размеры наибольшей площади плоскости поперечного сечения ложа (в мм²), расстояние до краев резекции (в мм), микрокальцинаты и подозрительные участки с повышенной контрастностью. Проводится радиографическая оценка и цифровое картирование ложа опухоли. Изображения макропрепарата служат картой для описания макроскопического исследования и локализации каждого среза ткани для гистопатологического исследования. Основная информация, которая должна быть получена после макроскопического и микроскопического исследования: точная пространственная оценка остаточного инвазивного рака, доля компонента злокачественной опухоли *in situ*, наличие инвазии лимфатических и кровеносных сосудов, статус краев резекции.

Затем производится расчет индекса регресса опухоли по формуле:

$$1,4 \times (f_{\text{инв}} \times d_{\text{по}})^{0,17} + [4 \times (1 - 0,75^{\text{ЛУ}}) \times d_{\text{мет}}]^{0,17}$$
$$d_{\text{по}} = \sqrt{d_1 \times d_2}$$

Где, d_1 , d_2 — микроскопические размеры ложа опухоли, $d_{\text{по}}$ — наибольшая площадь плоскости поперечного сечения ложа первичной опухоли.

$f_{\text{инв}} = (1 - \% \text{CIS} / 100) \times (\% \text{CA} / 100)$ — выраженность инвазивного компонента, рассчитанная на основании процента карциномы *in situ* (CIS) инвазивного рака (CA) в опухоли,

ЛУ — число лимфатических узлов с метастазами,

$d_{\text{мет}}$ — наибольший диаметр метастаза в лимфатическом узле.

Результатом вычислений является класс регресса опухоли (остаточная опухолевая нагрузка), ранжированный от I до III:

- I (минимальная остаточная опухоль), индекс менее 1,36;
- II (умеренная остаточная опухоль), индекс 1,37–3,28;
- III (выраженная остаточная опухоль), индекс более 3,29 и более;

Способ осуществляется следующим образом

Образец доставляется в лабораторию патоморфологии в течение часа после операции, так как идентификация ложа опухоли должна производиться строго на нативном материале. Сопроводительное направление на морфологическое исследование должно включать: дозы и сроки неoadъювантной терапии, сведения о признаках клинического ответа на проведенное лечение, размерах и локализации первичной опухоли по данным пальпации и лучевых методов до начала лечения и после, данные о размещении металлического маркера и вовлечении лимфатических узлов до лечения. Морфологическое исследование начинается с констатации факта соответствия доставленного материала и его маркировки сведениям, указанным в направлении.

Начальный этап исследования и описания материала включает в себя следующий алгоритм:

- правильная ориентация препарата;
- окрашивание краев маркировочной гистологической краской (рекомендуется использовать разные цвета, чтобы идентифицировать каждый из должным образом ориентированных краев образца);
- определение размеров образца в трех плоскостях (ткань железы, лоскут кожи и регионарная клетчатка измеряются отдельно)
- оценка состояния поверхности кожи, соска и ареолы (цвет, плотность, мацерация, втяжение, изъязвление и т.д.);

- оценка состояния фасциального края
- идентификация хирургических меток при их наличии

Макроскопически ложе опухоли после НАТ чаще выглядит как фиброзное уплотнение, а не как отграниченное опухолевое образование. Кроме того, РМЖ высокой степени злокачественности может регрессировать и вовсе без видимого фиброза. При выраженном регрессе (частичном или полном клиническом ответе) макроскопически сложно достоверно определить ложе опухоли и его размеры, особенно в крупных образцах или образцах с массивным фиброзом окружающей нормальной ткани молочной железы. Постановка металлической метки в опухоль при биопсии до начала НАТ также может быть неэффективной, в результате её механического смещения, миграции или поломки [6]. При определении ложа первичной остаточной опухоли при макроскопическом исследовании измеряют и указывают результаты в трёх проекциях (в мм), также определяют два наибольшие размера поперечной плоскости с учетом асимметрии опухоли. Необходимо также оценить расстояние от опухоли до краев хирургической резекции. Пространственная оценка остаточного ложа опухоли — это наиболее сложная посредством визуального осмотра и пальпации задача, так как размеры и границы ложа опухоли трудно точно оценить при выраженном регрессе.

Рентгенография образца проводится дважды. Первый раз до разреза ткани, с целью точной идентификации металлической клипсы, имплантированной в ложе первичной опухоли до начала лечения во избежание ее механического смещения (рисунок 1). Второй раз после разреза образца на серийных слайсах толщиной 3–5 мм (рисунок 2). С целью исследования ложа опухоли, оцениваются размеры наибольшей площади плоскости поперечного сечения ложа (в мм²), расстояние до краев резекции (в мм), микрокальцинаты и другие подозрительные участки с повышенной контрастностью. Проводится радиографическая оценка и цифровое картирование ложа опухоли для дальнейшего сопоставления с гистологическими препаратами. Файл цифровой карты для патоморфолога сохраняется в формате DICOM, являющимся стандартом получения и обработки цифровых изображений в медицинских целях. Изображения макропрепаратов служат картой для описания макроскопического исследования и локализации каждого среза ткани для гистопатологического исследования (рисунок 3). Однако при значительной площади поражения точно реконструировать пластину микропрепаратов крайне сложно. Поэтому дополнительно производится маркировка гистологическими красителями соответствующих по цвету краев стыковки фрагментов ложа до их помещения в гистологическую кассету. Важно отметить, что идентификация микрокальцинатов в макропрепарате молочной железы при морфологическом исследовании выступает в качестве значимого параметра, так как микрокальцинаты являются индикатором карциномы *in situ* (CIS) и ложа опухоли. В плановое микроскопическое исследование тотально берется плоскость максимального размера опухолевого ложа, производится картирование в соответствии с цифровым изображением выбранных слайсов, маркировка производится слева–направо, сверху–вниз (рисунок 4).

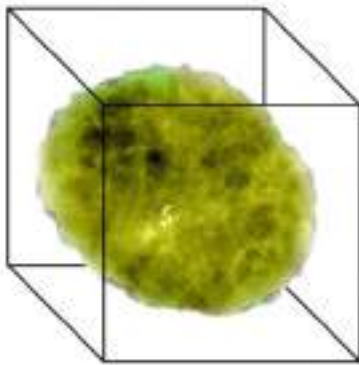


Рисунок 1 — Рентгенография образца до разреза ткани. Идентификация ложа первичной опухоли и точное определение локализации металлической клипсы, имплантированной в опухоль до начала лечения.

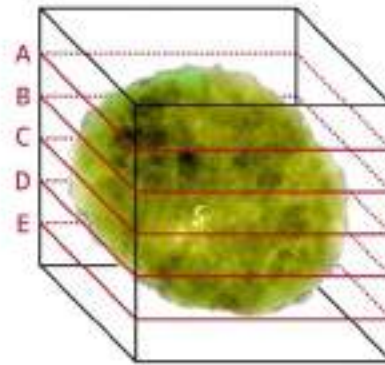


Рисунок 2 — Рентгенография образца после разреза ткани на серийных слайсах толщиной 3–5 мм. Исследование ложа опухоли, измерение размеров наибольшей площади плоскости поперечного сечения ложа (в мм²), оценка расстояния до краев резекции (в мм), идентификация микрокальцинатов и других подозрительных участков с повышенной контрастностью.

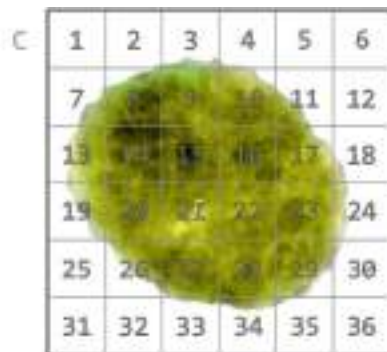


Рисунок 3 — Радиографическая оценка и цифровое картирование ложа опухоли

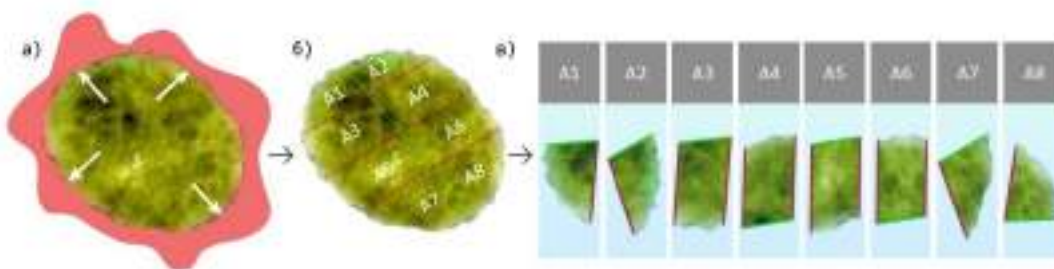


Рисунок 4 — Картирование и маркировка в соответствии с цифровым изображением для гистопатологического исследования: а) ложе опухоли, б) код среза, в) маркированные стекла со срезами

При работе с цифровым рентгеном важно соблюдать последовательность запуска системы, давать системе выполнять полную калибровку до начала использования.

Основные процедуры визуализации включают в себя:

1. размещение образца внутри установки
2. выбор и введение данных пациента в программное обеспечение
3. запуск системы
4. появление изображения (время, затраченное на генерацию изображения составляет в среднем 10 секунд)
5. выполнение необходимых измерений, нанесение дополнительных разметок
6. сохранение файла цифровой карты в формате DICOM

Основная информация, которая должна быть получена после макроскопического и микроскопического исследования, это точная пространственная оценка остаточного инвазивного рака, доля компонента злокачественной опухоли *in situ*, наличие инвазии лимфатических и кровеносных сосудов, статус краев резекции. Основная информация, которая должна быть получена при оценке регионарных лимфатических узлов, это общее количество лимфатических узлов, число лимфатических узлов с метастазами и размер наибольшего метастаза.

Затем производится расчет индекса регресса опухоли по формуле:

$$1,4 \times (f_{\text{инв}} \times d_{\text{по}})^{0,17} + [4 \times (1 - 0,75^{\text{ЛУ}}) \times d_{\text{мет}}]^{0,17}$$

$$d_{\text{по}} = \sqrt{d_1 \times d_2}$$

Где, d_1 , d_2 — микроскопические размеры ложа опухоли, $d_{\text{по}}$ — наибольшая площадь плоскости поперечного сечения ложа первичной опухоли.

$f_{\text{инв}} = (1 - \%CIS/100) \times (\%CA/100)$ — выраженность инвазивного компонента, рассчитанная на основании процента карциномы *in situ* (CIS) инвазивного рака (CA) в опухоли, ЛУ — число лимфатических узлов с метастазами, $d_{\text{мет}}$ — наибольший диаметр метастаза в лимфатическом узле.

Результатом вычислений является класс регресса опухоли (остаточная опухолевая нагрузка), ранжированный от I до III:

- I (минимальная остаточная опухоль), индекс менее 1,36;
- II (умеренная остаточная опухоль), индекс 1,37–3,28;
- III (выраженная остаточная опухоль), индекс более 3,29 и более

ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Результаты могут способствовать улучшению морфологического исследования операционного материала при раке молочной железы после неoadъювантной химиотерапии. Разработанный алгоритм морфологического исследования операционного материала при раке молочной железы после неoadъювантного лечения может быть использован в практической деятельности врачей патологоанатомов, а также при тесной междисциплинарной коммуникации, в практической деятельности хирургов и онкологов.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ И ЭКОНОМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Повышение качества морфологической диагностики рака молочной железы. Улучшение методики морфологического исследования операционного материала при раке молочной железы после неoadъювантной химиотерапии позволит снизить среднее количество исследованных микропрепаратов на случай и сократить время врачей, затрачиваемое на

подготовку патоморфологического заключения. Количество больных раком молочной железы повсеместно и постоянно увеличивается, в основном за счет лиц работоспособного возраста, что определяет медико-социальную значимость настоящей работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Решение существующих проблем морфологической оценки степени регресса РМЖ после НАТ приобретает сегодня особую актуальность, вследствие активного применения НАТ и возросшей предиктивной значимости класса остаточной опухоли. При помощи ЦРГ облегчается идентификация морфологом размещённых в ложе опухоли металлических маркеров, микрокальцинатов, изменённых очагов, а также существенно улучшается видимость опухолевого ложа, что важно при дальнейшей объективной оценке статуса краёв резекции и степени патоморфологического регресса опухоли. Морфологическая оценка регресса опухоли является золотым стандартом определения эффективности проведённой лекарственной терапии. Показатель индекса регресса опухоли несет в себе прогностическую и предиктивную (в отношении назначения адъювантного лечения) значимость, что подтверждает актуальность разработки новых методов (способов) и протоколов морфологического исследования. Предлагаемый способ обеспечивает повышение точности определения количественных и качественных показателей ложа опухоли, необходимых для оценки степени патоморфологического регресса РМЖ в ответ на лечение. Способ имеет прикладное значение, так как позволяет облегчить, улучшить и оптимизировать морфологическую диагностику ложа остаточной опухоли после проведенной НАТ у пациенток больных раком молочной железы, до сих пор вызывающей значительные трудности в работе практикующих врачей патоморфологов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. World Health Organisation. Cancer Today [electronic source]. URL: <http://gco.iarc.fr/today/home> (accessed: 29.10.2020).
2. Tyulyadin S.A. The value of preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. IV Russian oncology conference. M.; 2000. (in Russian) / Тюлядин С.А. Значение предоперационной химиотерапии у больных раком молочной железы. IV российская онкологическая конференция. М.; 2000.
3. Wang H., Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14: 2423-2433. Doi: 10.2147/DDDT.S253961.
4. Asaoka M., Gandhi S., Ishikawa T., Takabe K. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research.* 2020; 14: 1–8. Doi: 10.1177/1178223420980377.
5. Bossuyt V., Provenzano E., Symmans W.F., Boughey J.C., Coles C., Curigliano G. et al. Recommendation for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann.Oncol.* 2015; 26(7): 1280-1291.
6. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Lluch A., Tjulandin S., Zambetti M. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 640–647. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4.

7. Rapoport B.L., Demetriou G.S., Moodley S.D., Benn C.A. When and How Do I Use Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer? // *Current Treatment Options in Oncology*. 2014; 15: 86-98. Doi: 10.1007/s11864-013-0266-0.
8. Minckwitz G., Untch M., Blohmer J-U., Costa S.D., Eidtmann H., Fasching P.A. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(15): 1796-1804.
9. Symmans W.F., Wei C., Gould R., Yu X., Zhang Y., Liu M. et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(10): 1049–1060. Doi: 10.1200/JCO.2016.71.3503.
10. Semiglazov V.V., Natopkin A.A. Strategy of post-neoadjuvant treatment of patients with residual breast cancer. *Опухоль женской репродуктивной системы*. 2020; 16(1): 43–54. Doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-43-54. (in Russian) / Семиглазов В.В., Натопкин А.А. Стратегия постнеоадьювантного лечения пациенток с резидуальным раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020; 16(1): 43–54. Doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-43-54.
11. Masuda N., Lee S.-J., Ohtani S., Im Y.-H., Lee E.-S., Yokota I. et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2147-2159. Doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
12. Minckwitz G., Huang C.-S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Minckwitz M. et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(7): 617-628. Doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
13. Burstein H.J., Curigliano G., Loibl S., Dubskey P., Gnant M., Poortmans P. et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019; 30(10): 1541–57. Doi: 10.1093/annonc/mdz235.
14. Vaidya J.S., Massarut S., Vaidya H.J., Alexander E.C., Richards T., Caris J.A. et al. Rethinking neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *BMJ* 2018; 360: j5913. Doi: 10.1136/bmj.j5913.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018; 19(1): 27-39. Doi:10.1016/S1470-2045(17)30777-5.
16. Esserman L.J., Berry D.A., DeMichele A., Carey L., Davis S.E., Buxton M. et al. Pathologic Complete Response Predicts Recurrence-Free Survival More Effectively by Cancer Subset: Results From the I-SPY 1 TRIAL — CALGB 150007 / 150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol* 30(26): 3242-3249. Doi: 10.1200/JCO.2011.39.2779.
17. Fisher E.R., Wang J., Bryant J., Fisher B., Mamounas E., Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer.* 2002; 95(4): 681–695. Doi: 10.1002/cncr.10741.
18. Fayanju O.M., Ren Y., Thomas S.M., Greenup R.A., Plichta J.K., Rosenberger L.H. et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg.* 2018; 268(4): 591-601. Doi: 10.1097/SLA.0000000000002953.

19. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384: 164-172. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
20. Andreeva Yu.Yu., Moskvina L.V., Berezina T.A., Podberezina Yu.L., Loktev S.S., Frank G.A. Procedure for intraoperative material examination in breast cancer after neoadjuvant therapy to estimate residual cancer burden using the RCB system. *Arkh Patol*. 2016; 78(2): 41-46. Doi: 10.17116/patol201678241-46 (in Russian) / Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В., Березина Т.А., Подберезина Ю.Л., Локтев С.С., Франк Г.А. Методика исследования операционного материала при раке молочной железы после неoadъювантной терапии для оценки остаточной опухолевой нагрузки (по системе RCB). *Архив Патологии*. 2016; 78(2): 41-46. Doi: 10.17116/patol201678241-46.
21. Campbell J.I., Yau C., Krass P., Moore D., Carey L.A., Au A., et al. Comparison of residual cancer burden, American Joint Committee on Cancer staging and pathologic complete response in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast Cancer Res. Treat.* 2017; 165: 181–191. Doi: 10.1007/s10549-017-4303-8.
22. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., Rajan R., Kuerer H., Valero V. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(28): 4414-4422. Doi: 10.1200/JCO.2007.10.6823.
23. Cockburn A., Yan J., Rahardja D., Euhus D., Peng Y., Fang Y. et al. Modulatory effect of neoadjuvant chemotherapy on biomarkers expression; assessment by digital image analysis and relationship to residual cancer burden in patients with invasive breast cancer. *Human Pathology*. 2014; 45(2): 249-251. Doi: 10.1016/j.humpath.2013.09.002.
24. Hamy A.-S., Darrigues L., Laas E., De Croze D., Topciu L., Lam G.-T. et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *PLoS ONE*. 2020; 15(6): e0234191. Doi: 10.1371/journal.pone.0234191.
25. Edge S.B., Compton C.C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17(6): 1471-1474. Doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
26. Brierley J.D., Greene F.L., Sobin L.H., Wittekind C. The «y» symbol: An important classification tool for neoadjuvant cancer treatment. *Cancer*. 2006; 106(11): 2526-2527. Doi: 10.1002/cncr.21887.
27. Provenzano E., Bossuyt V., Viale G., Cameron D., Badve S., Denkert C. et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: Recommendations from an international working group. *Mod. Pathol.* 2015; 28(9): 1185-1201. Doi: 10.1038/modpathol.2015.74.
28. Bashlyk V.O., Semiglazov V.F., Kudaybergenova A.G., Artem'eva A.S., Semiglazova T.Yu., Chirskiy V.S. Evaluation of morphological and immunohistochemical changes of breast carcinomas after neoadjuvant systemic therapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2018; 14(1): 12-9. Doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-12-19. (in Russian)
29. Schott A.F., Roubidoux M.A., Helvie M.A., Hayes D.F., Kleer C.G., Newman L.A. et al. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 92(3): 231-238. Doi: 10.1007/s10549-005-2510-1.
30. Sethi D., Sen R., Parshad S., Khetarpal S., Garg M., Sen J. Histopathologic changes following neoadjuvant chemotherapy in various malignancies. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012; 2(2): 111-116. Doi: 10.4103/2229-516X.106353.

31. Penault-Llorca F., Radosevic-Robin N. Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016; 13(8): 487-503. Doi: 10.1038/nrclinonc.2016.1.
32. Malter W., Holtschmidt J., Thangarajah F., Mallmann P., Krug B., Warm M. et al. First Reported Use of the Faxitron LOCALIZER™ Radiofrequency Identification (RFID) System in Europe — A Feasibility Trial, Surgical Guide and Review for Non-palpable Breast Lesions. *In Vivo.* 2019; 33(5): 1559-1564. Doi: 10.21873/invivo.11637.
33. Maloney B.W., McClatchy D.M., Pogue B.W., Paulsen K.D., Wells W.A., Barth R.J. Review of methods for intraoperative margin detection for breast conserving surgery. *J Biomed Opt.* 2018; 23(10): 1-19. Doi: 10.1117/1.JBO.23.10.100901.
34. Wang Y., Ebuoma L., Saksena M., Liu B., Specht M., Rafferty E. Clinical evaluation of a mobile digital specimen radiography system for intraoperative specimen verification. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 203(2): 457-462. Doi: 10.2214/AJR.13.11408.
35. Morel J.C., Milnes V., Iqbal A., Michell M.J. Comparison of dedicated digital specimen radiography with direct digital specimen mammography images. *Breast Cancer Res.* 2011; 13(Suppl 1): 26. Doi: 10.1186/bcr2978.
36. D'Orsi C.J. Management of the breast specimen. *Radiology.* 1995; 194(2) :297-302. Doi: 10.1148/radiology.194.2.7824700.
37. McCormick J.T., Keleher A.J., Tikhomirov V.B., Budway R.J., Caushaj P.F. Analysis of the use of specimen mammography in breast conservation therapy. *Am J Surg.* 2004; 188(4): 433-436. Doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.06.030.
38. Muttaliba M., Taia C.C., Briant-Evansa T., Maheswarana I., Livnib N., Shoushac S. et al. Intra-operative assessment of excision margins using breast imprint and scrape cytology. *The Breast.* 2004; 14: 42–50. Doi: 10.1016/j.breast.2004.10.002.
39. Bathla L., Harris A., Davey M., Sharma P., Silva E. High resolution intra-operative two-dimensional specimen mammography and its impact on second operation for re-excision of positive margins at final pathology after breast conservation surgery. *The American Journal of Surgery.* 2011; 202: 387–394. Doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.09.031.
40. Kim S.H.H., Cornacchi S.D., Heller B., Farrokhyar F., Babra M., Lovrics P.J. An evaluation of intraoperative digital specimen mammography versus conventional specimen radiography for the excision of nonpalpable breast lesions. *Am J Surg.* 2013; 205(6): 703-710. Doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.08.010.
41. Niemeier L.A., Angelo R.D., Ormsby A., Raju U., Zarbo R.J. Lean redesign of digital X-ray of breast biopsies for calcifications — Reduction of turnaround time and wasteful recuts in the Henry ford production system. *Lab. Investig.* 2008; 88(1): 2007.
42. Majdak-Paredes E.J., Schaverien M.V., Szychta P., Raine C., Dixon J.M. Intra-operative digital specimen radiology reduces re-operation rates in therapeutic mammoplasty for breast cancer. *Breast.* 2015; 24(5): 556-559. Doi: 10.1016/j.breast.2015.04.007.

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОЙ ДЕТСКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ — ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ ПАСТИЛКИ НА ОСНОВЕ МЕЛИССЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ И СИНЮХИ ГОЛУБОЙ

Организация: ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России

Проектная команда: Ибрагимов Т.А.¹, Рагимов Р.М.², Абдуллаева Н.М.³

1. Доцент кафедры фармации ДГМУ

2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ДГМУ;

3. Кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии ДГМУ

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

В общей педиатрической популяции распространенность бессонницы оценивается от 1 до 6 %. Если учесть сопротивление укладыванию спать и внезапные пробуждения, то уровень нарушения во время сна у детей дошкольного возраста увеличится от 25 до 50 процентов. В России невротическими заболеваниями (СДВГ, симптомы тревоги, агрессии, страхи, беспричинная смена настроения, нарушения сна) страдает от 2 до 12 % детей. В 2020 году в стране родилось почти 1.5 человек, из этого числа 180 тысяч могут обладать ими. Если ребенок кричит, плачет, впадает в истерику — это не норма. Однако, если подобное поведение повторяется ежедневно, то есть повод для беспокойства. Чем младше ребенок, тем труднее ему справляться с сильными эмоциями. Он становится импульсивным, гиперактивным, плаксивым, агрессивным. Родители сталкиваются с беспричинной сменой настроения, заиканием, истерикой, расстройством сна. Необходимо искать выход. Отличным вариантом решения проблемы выступит инновационный фитопрепарат на основе Мелиссы лекарственной, Синюхи голубой и глицина.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые в производстве фитопрепарата, обладающего седативным действием, будет использована Синюха голубая, успокаивающее действие которой в 7-8 раз превосходит известных нам валерианы и пустырника (Вестник фармации, номер 4(50), 2010). Фитопрепарат будет оказывать комплексный седативный эффект, мягко воздействуя на нервную систему ребенка, снижать рефлекторную возбудимость, нормализовывать сон, повышать умственную активность.

Главные преимущества:

- натуральная растительная основа;
- фитопрепарат не будет вызывать побочных эффектов;
- препарат будет обладать удобной и привлекательной для детей формой в виде жевательных пастилок;
- без использования искусственных красителей, ароматизаторов, консервантов
- без глютена и ГМО;
- применение возможно уже с 3 лет.

Целью проекта является разработка детской инновационной лекарственной формы на основе Мелиссы лекарственной, Синюхи голубой и глицина, обладающей седативным, успокаивающим, спазмолитическим эффектом

На сегодняшний день известно и разработано множество препаратов, обладающих седативным эффектом. Наиболее известные прямые аналоги нашего препарата представлены продукцией Эвалар: Беби Формула «Мишки Спокойствие». В состав данного лекарственного средства входят экстракт Мята, экстракт Мелиссы лекарственной, Mg, витамин B6. Препарат обладает седативным, успокаивающим эффектом, однако имеет свои недостатки: применение мяты может провоцировать аллергии. Избыточное попадание ментола в организм приводит к появлению сонливости, головокружения, двоения в глазах, проблем с дыханием. Следующий аналог-Тенотен детский. В состав входит монолактозы гидрат, в связи с чем его не рекомендуется назначать пациентам с врожденной галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы или галактозы, либо при врожденной лактозной недостаточности.

В состав же нашей инновационной детской лекарственной формы будет входить Синюха голубая, впервые использованная в разработке фитопрепарата седативного действия, успокаивающий эффект которого в 7-8 раз сильнее валерианы или пустырника (Вестник фармации, номер 4 (50), 2010). Фитопрепарат будет оказывать комплексный седативный эффект, мягко воздействуя на нервную систему ребенка, снижать рефлекторную возбудимость, снимать признаки тревожности и стресс, нормализовывать сон, повышать умственную активность.

Побочные эффекты у лекарственного средства отсутствуют. Удобная и привлекательная для детей форма препарата в виде жевательных пластинок. Дозирование препарата:

Детям от 3 до 7 лет — по 1 жевательной таблетке 1 раз в день во время еды, детям старше 7 лет — по 1 жевательной таблетке 2 раза в день во время еды. Продолжительность приема — 1-2 месяца. При необходимости прием можно повторить курс.

ПЛАН РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА

Первый этап:

- заготовка растительного сырья;
- исследование сырьевой базы;
- сушка растительного сырья;
- разработка технологической схемы производства растительного препарата.

Второй этап:

- проведение лабораторных исследований фитопрепарата;
- определение условий транспортировки, упаковки, хранения, маркировки;
- проведение аналитического отчёта с регистрацией результатов;
- выпуск лабораторного образца фитопрепарата седативного действия на основе Мелиссы лекарственной, Синюхи голубой.

Инновационный препарат будет оказывать седативное действие на нервную систему ребенка, уменьшать психоэмоциональное напряжение, снижать рефлекторную возбудимость, снимать стресс, облегчать наступление сна, нормализовать и углублять его, повышать умственную активность, концентрацию внимания, усидчивостью.

Целевая аудитория-дети, от 3 до 12 лет, страдающие невротическими расстройствами, бессонницей.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Н.В.Дубашинская, О.М.Хишова. // Вестник фармации. — 2010 г.-№4(50). — С.45-53.
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. редакцией Г.В. Годовальникова.-Минск: Минский государственный ПТК полиграфии ,2006.-Т.1.-223 с.
3. Алексеева А.В. Трава Мелиссы лекарственной перспективный источник импортозамещающих, нейротропных препаратов — // Медицинский альманах 2011.С-233- 236

МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В СИТУАЦИИ БЕЗДОМНОСТИ

Организация: АНО медико-социальной помощи «Благотворительная больница»

Проектная команда: Иевков С.А.¹, Булавинова Н.И., Коробова З.Р.

1. Врач общей практики, врач анестезиолог-реаниматолог, исполнительный директор АНО «Благотворительная больница»

ВВЕДЕНИЕ

Анализ данных, актуальность проблемы и ее социальная значимость

В настоящее время получение первичной медико-санитарной помощи с неотложным и плановым порядком гражданам Российской Федерации в соответствии с Федеральным законом ФЗ-323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 [1] (далее ФЗ-323) и подзаконными актами, а также в соответствии с федеральной и региональными программами государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемых ежегодно правительством, возможно в государственных поликлинических учреждениях страны только при наличии у пациента паспорта РФ и полиса обязательного медицинского страхования (далее — полис ОМС). Таким образом граждане могут реализовать свое право на охрану своего здоровья и медицинскую помощь, закрепленное в статье 41 Конституции Российской Федерации. Однако, в силу социальных факторов некоторые слои населения нашей страны не имеют доступа к первичному звену здравоохранения и встречаются с порой непреодолимыми препятствиями в получении базовой медицинской помощи. Это бездомные люди, то есть люди, попавшие в трудную жизненную ситуацию, не имеющими стабильного жилья. Основная проблема недоступности для них медицинской помощи — отсутствие документов, удостоверяющих личность, а также полиса ОМС. Второстепенными барьерами выступает стигма и дискриминация общества из-за их неопрятного вида, запаха, наличия химической зависимости. В 2021 году к врачам автономной некоммерческой организации медико-социальной помощи «Благотворительная больница» [2] (далее — АНО «Благотворительная больница») за консультациями по вопросам здоровья обратилось 927 бездомных людей в местах бесплатной раздачи горячего питания и предоставления временного ночлега государственными и некоммерческими организациями Санкт-Петербурга. Факт бездомности у пациента определялся с использованием опросника европейской типологии бездомности и жилищной исключенности ETHOS [3], адаптированного АНО «Благотворительная больница» для использования в Санкт-Петербурге. Среди 927 бездомных людей только 398 человек имели паспорт РФ и полис ОМС. Таким образом, среди бездомных людей только 42% от их общего числа имели оба документа, а значит возможность реализовать свое право на первичную медико-санитарную помощь в полном объеме в государственной системе здравоохранения Санкт-Петербурга. На период сложной жизненной ситуации (бездомность, то есть отсутствие жилья, отсутствие работы, а, следовательно, денег, документов, а также на период их восстановления) бездомные люди остаются без доступа к базовой медицинской помощи, в том числе к профилактике и диагностике социально-значимых заболеваний.

В мире существуют опыт создания низкопороговых, то есть без особых требований к пациентам, (например, к наличию у них документов) медицинских клиник для бездо-

мных. Успешными примерами являются центр здоровья в Германии [4], сеть семейных клиник для бездомных и мигрантов [5], кабинет неотложной помощи врача общей практики для бездомных в США [6]. В Санкт-Петербурге существует аналогичный проект по оказанию низкопороговой медико-санитарной помощи бездомным людям — здравпункт для бездомных при СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» [7] (далее — Здравпункт), однако по нашим данным, а также по результатам сбора обратной связи от бездомных людей о работе Здравпункта, получающих там медицинские услуги, отмечаем несоответствие запроса бездомных людей на медицинскую помощь и набора предоставляемых для них медицинских услуг в Здравпункте. В Здравпункте прием ведут два врача-инфекциониста, врач-хирург, процедурная медсестра. Следовательно, медицинская помощь бездомным пациентам в Здравпункте может оказываться только по профилю «хирургия», «инфекционные болезни», «сестринское дело». В 2021 году сотрудниками АНО «Благотворительная больница» на всех проектах были собраны данные по заболеваемости всех обратившихся к нам за медико-социальными услугами бездомных людей (всего 927 человек). Данные по заболеваемости бездомных были собраны по результатам изучения выписных эпикризов, а также копий записей из медицинских карт амбулаторного и стационарного больного, иных медицинских документов, а также со слов бездомных людей. Заболеваемость представлена в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Следует отметить, что один и тот же бездомный человек мог иметь несколько заболеваний.

Заболеваемость бездомных людей в Санкт-Петербурге по данным АНО «Благотворительная больница». (в скобках % от общего числа бездомных, обратившихся за медико-социальными услугами за 2021 год)

- Кишечные инфекции (коды A00-A09) — 53 бездомных (5,71%)
- Туберкулез (A15-A19) — 7 бездомных (0,76%)
- Иные инфекционные и паразитарные болезни (коды A20-A99, исключая A50-A53; B00-B09, B25-B99) — 58 бездомных (6,26%)
- Злокачественные новообразования (C00-C97) — 9 бездомных (0,97%)
- In situ новообразования, доброкачественные, неопределенного или неизвестного характера (D00-D48) — 20 бездомных (2,16%)
- Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89) — 18 бездомных (1,94%)
- Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90) — 33 бездомных (3,56%)
- Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99) — 42 бездомных (4,53%)
- Болезни нервной системы (G00-G99) — 134 бездомных (14,46%)
- Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59) — 86 бездомных (9,28%)
- Болезни уха и сосцевидного отростка (H60-H95) — 21 бездомный (2,27%)
- Болезни системы кровообращения (I00-I99) — 294 бездомных (31,72%)
- Болезни органов дыхания (J00-J99) — 298 бездомных (32,15%)
- Болезни органов пищеварения (K00-K93) — 290 бездомных (31,28%)
- Инфекции кожи и подкожной клетчатки (L00-L08, а также коды L98.4, L97, L90, L89, L88, L84) — 143 бездомных (15,43%)
- Иные болезни кожи и подкожной клетчатки (коды L10-L99, исключая вышеперечисленные коды) — 94 бездомных (10,14%)
- Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99) — 162 бездомных (17,48%)

- Болезни мочеполовой системы (N00-N99) — 59 бездомных (6,36%)
- Беременность, роды и послеродовой период (коды O00-O99, а также Z32, Z33, Z35) — 10 бездомных женщин (1,08%)
- Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00-T98) — 338 бездомных. (36,46%)

В период с мая по октябрь 2021 года АНО «Благотворительная больница» провела плотное клиническое исследование по экспресс-тестированию бездомных людей в местах бесплатной раздачи горячего питания и предоставления временного ночлега государственными и некоммерческими организациями города на ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В, С и сифилис. За указанный период было протестировано 212 человека. Положительный результат экспресс-теста на ВИЧ-инфекцию имели 9 бездомных (что составляет 4,2% от общего числа обследуемых бездомных), положительный результат экспресс-теста на вирусный гепатит В — 6 бездомных (что составляет 2,8% от общего числа обследуемых бездомных), положительный результат экспресс-теста на вирусный гепатит С — 28 бездомных (что составляет 13,2% от общего числа обследуемых бездомных), положительный результат экспресс-теста на сифилис — 3 бездомных (что составляет 1,4% от общего числа обследуемых бездомных). Таким образом, из представленных выше данных, бездомные пациенты являются коморбидными, требующими междисциплинарный подход для профилактики, диагностики и лечения основных и сопутствующих заболеваний. Считаем, что для оказания первичной медико-санитарной помощи бездомным пациентам в соответствии со статьей 33 ФЗ-323 требуется наличие в штатном расписании низкопорогового медицинского центра ставки врача общей практики (семейного врача), а также оборудованного смотрового кабинета для приема бездомных пациентов данным специалистом. В соответствии с пунктом 1, статьи 33 ФЗ-323, квалификационными характеристиками врача общей практики, указанными в Едином квалификационном справочнике, утвержденном Приказом Минздравсоцразвития России от 23.07.2010 № 541н (в действующей редакции) [1], а также профессионального стандарта «Врач общей практики (семейный врач)» (проект, не утвержден) врач общей практики может оказывать медицинскую помощь в полном объеме коморбидным бездомным пациентам, как мужчинам, так и женщинам, обратившимся за медицинской помощью амбулаторно.

По данным АНО «Благотворительная больница» за медико-социальными услугами в 2021 году обратилось 75 бездомных людей с жалобами на острую боль челюстно-лицевой области, что составило 8% от общего числа обратившихся бездомных к сотрудникам организаций. Стоматологическая помощь бездомным людям без документов и медицинской страховки с острой болью челюстно-лицевой области в неотложном порядке недоступна в государственных стоматологических поликлиниках Санкт-Петербурга. Аналогичная ситуация складывается и с вакцинопрофилактикой для бездомных людей, как наиболее простой и экономичный способ снижения заболеваемости и смертности от управляемых инфекционных заболеваний.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Разработать и внедрить в практику модель оказания первичной медико-санитарной помощи бездомным людям для охраны их здоровья на основе открытия низкопорогового медицинского центра для пациентов, находящихся в ситуации бездомности, полностью отвечающего по своему функционалу запросу на помощь от представителей данной целевой аудитории. А также оказывать территориально в одном месте комплексные услуги (гуманитарные, социальные, медицинские) бездомным пациентам без каких-либо барьеров, обеспе-

чивая между различными организациями преемственность в охране здоровья и социальной защите людей, находящимся в трудной жизненной ситуации.

ОПИСАНИЕ ПРОЕКТА

Идея проекта заключается в оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях, которая полностью соответствует запросу людей без стабильного жилья, что позволит проводить мероприятия по профилактике, диагностике, лечению заболеваний, в том числе социально значимых, наблюдение за течением беременности у бездомных женщин, мероприятия по реабилитации, формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению среди представителей данной целевой группы проекта. Также станет возможна эффективная помощь в ресоциализации людей, попавшим в трудную жизненную ситуацию, с проблемами со здоровьем при применении принципа «единого окна»: территориально в одном месте бездомные люди смогут получить необходимые социальные и медицинские услуги. Немаловажную роль играет преемственность между организациями, оказывающим в городе медицинскую и социальную помощь, которую мы хотим обеспечить в данном проекте, а также междисциплинарный и персонализированный подход к каждому человеку, оказавшемуся на улице.

Структура медицинского центра не отличается от многопрофильной медицинской клиники (ее еще также можно назвать «социальной поликлиникой») для амбулаторного приема пациентов и оказания им первичной медико-санитарной помощи.

В состав медицинского центра входит:

1. кабинет врача общей практики
2. кабинет вакцинопрофилактики
3. стоматологический кабинет
4. кабинет социального работника

Штатное расписание медицинского центра:

1. заведующий медицинским центром — врач общей практики — 1 ст.
2. врач стоматолог — 0,5 ст.
3. медсестра процедурная — 1 ст.
4. социальный работник — 1 ст.
5. уборщица — 1,0 ст.

Вопрос кадрового дефицита медицинских работников планируем решить за счет узнаваемости бренда проекта, повышения ценности и значимости работы сотрудников в медицинском центре, создание системы работы с врачами-волонтерами из других регионов и стран в виде заключения среднесрочных контрактов, с предоставлением жилья, компенсации расходов на проживание и проезд. Также актуальна коллаборация с ведущими высшими медицинскими учреждениями города и страны, создание собственного образовательного кластера, чтобы медицинский центр для бездомных пациентов являлся учебной базой для студентов-медиков и врачей-преподавателей, где не будет недостатка в пациентах для курации, будет возможность увидеть многие болезни в реальной жизни, а также создано пространство для проведения клинических исследований.

Пациенты медицинского центра — это люди, попавшие в трудную жизненную ситуацию, в том числе бездомные люди, проживающие на улицах Санкт-Петербурга. Пациенты без стабильного жилья, в том числе после лечения в государственных стационарных учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга и ближайших пригородов, не имеющие документов и/или медицинской страховки, нуждающиеся в медицинской помощи на амбулаторном этапе лечения, в социальном обслуживании и уходе. Пациенты попадают в меди-

цинский центр при самостоятельном обращении, санитарным транспортом государственных учреждений здравоохранения, машинами скорой и неотложной медицинской помощи (по предварительному согласованию), машинами Социального патруля благотворительного фонда «Диакония» [9], (две машины LADA Largus для перевозки маломобильных пациентов на инвалидных креслах), на микроавтобусе «Мобильная клиника» [10] — совместный проект АНО «Благотворительная больница» и клуба православной молодежи «Кинония» [11] (микроавтобус Газель NEXT), на собственной машине АНО «Благотворительная больница» (в планах), а также на личном автотранспорте волонтеров партнерских организаций и неравнодушных горожан.

Варианты дальнейшей маршрутизации бездомных пациентов Медицинского центра в проекте также проработаны. В ситуации ограниченных ресурсов и большого количества людей без стабильного жилья в Санкт-Петербурге, нуждающихся в помощи, ниже представлены наиболее перспективные варианты дальнейшей маршрутизации пациентов. Список не является исчерпывающим.

Устройство пациентов без стабильного жилья в социальные приюты других некоммерческих организаций для дальнейшего процесса ресоциализации (приюты МРОО «Ночлежка» [12], мобильный приют «Мальтийская служба помощи» [13], приют СО НКО «Покровская община» [14] «Дом трудолюбия» в пос. Ропша, приют филиала Общества «Миссионеры Милосердия» Сестры Матери Терезы, приют АНО «Ковчег милосердия» [15] и другие).

Устройство пациентов без стабильного жилья в государственные дома ночного пребывания (ДНП), государственные и некоммерческие социальные гостиницы и хостелы Санкт-Петербурга, в том числе при оформлении индивидуального плана предоставления социальных услуг (ИППСУ).

Помощь в покупке автобусных, железнодорожных и авиабилетов для возвращения домой к месту постоянного жительства для иногородних людей в беде, в том числе при восстановлении контакта с родственниками, а также в результате поиска пропавших без вести людей (ЛизаАлерт, правоохранительные органы РФ).

1. Направление на госпитализацию для получения специализированной медицинской помощи в стационарных условиях по профилю «дерматовенерология» в случае диагностики сифилиса у пациентов медицинского центра в СПб ГБУЗ «Городской кожно-венерологический диспансер».
2. Направление на госпитализацию для получения специализированной медицинской помощи в стационарных условиях по профилю «онкология» в случае диагностики онкологических заболеваний у пациентов медицинского центра в онкологические диспансеры, хосписы — в случае паллиативного статуса пациента.
3. Направление на госпитализацию для получения специализированной медицинской помощи в стационарных условиях по профилю «фтизиатрия» в случае диагностики легочных и внелегочных форм туберкулеза у пациентов медицинского центра в СПб ГБУЗ «Главный противотуберкулезный диспансер» и иные противотуберкулезные учреждения города.
4. Направление на госпитализацию для получения специализированной медицинской помощи в стационарных условиях по профилю «инфекционные болезни» в случае диагностики ВИЧ-инфекции в стадии СПИДа у пациентов медицинского центра в стационар СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и иные инфекционные больницы города.
5. Направление на госпитализацию для получения специализированной медицинской помощи и детоксикационного лечения в стационарных условиях по профилю «психиатрия-наркология» в случае диагностики химической зависимости у пациентов

- медицинского центра в СПб ГБУЗ «Городская наркологическая больница», ГБУЗ ЛОНД «Ленинградский областной наркологический диспансер им. А.Я. Гриненко».
6. Направление на реабилитационное лечение химической зависимости после детоксикационного лечения в СПб ГБУЗ «Городская наркологическая больница» (реабилитационный центр фонда «Дом надежды на Горе» [16], «Пошитни» фонда «Диакония», «Дом на полдороги» МРОО «Ночлежка» и другие).
 7. Направление на плановую госпитализацию в стационары города для прохождения медико-социальной экспертизы (МСЭ), в том числе в отделения сестринского ухода с последующим устройством в государственные интернаты для престарелых и дома инвалидов.
 8. Иные варианты, включающие устройство на работу с проживанием, съем временного жилья.

Для организации работы медицинского центра для бездомных людей планируем максимально диверсифицировать источники финансирования. Использовать грантовую поддержку и массовые благотворительные пожертвования от сторонников организации и бизнес-партнеров, страховые выплаты территориального фонда обязательного медицинского страхования (далее — ТФОМС) на тех пациентов, у которых есть медицинская страховка и они будут идентифицированы в качестве застрахованных лиц в ТФОМС. Финансирование из регионального бюджета на те виды медицинской помощи, которые финансируются вне системы ОМС (например, дерматовенерология, психиатрия, наркология). Участвовать в государственном заказе на определенный объем и виды помощи, получать выплаты Комитета по социальной политике Санкт-Петербурга, как поставщику социальных услуг пациентам с ИППСУ. А также оказывать платные медицинские услуги, например, для трудовых мигрантов, но ниже рыночной стоимости, чем в государственных и частных медицинских учреждениях, таким образом реализуя позицию, когда «богатый платит за бедного». Юридическая форма медицинского центра в виде некоммерческой организации позволит все полученные финансы распределять исключительно на уставную деятельность, быть прозрачной и открытой для жертвователей, сторонников и государственных институтов в различных вопросах, начиная от стоимости конкретных медицинских интервенций, заканчивая четким социальным эффектом нашей работы. В дальнейшем будет создан фонд целевого капитала (эндаумент) для повышения устойчивости работы клиники и сохранения функционирования проектов в течение последующих десятилетий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реализация нашего проекта «Медицинский центр для пациентов, находящихся в ситуации бездомности» позволит улучшить качество жизни людей, попавшим в трудную жизненную ситуацию, ее продолжительность, снизить заболеваемость и смертность бездомных людей, а также способствует их ресоциализации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/
2. <https://charityhospital.ru/>
3. <https://www.feantsa.org/en/toolkit/2005/04/01/ethos-typology-on-homelessness-and-housing-exclusion>
4. <https://www.delatorre-stiftung.de/gesundheitszentrum.html>
5. <https://venicefamilyclinic.org/about-the-clinic/>

-
6. <https://youtu.be/MDcKQ0GG7R0>
 7. <https://botkinaspb.ru/bolnicza-na-mirgorodskoj>
 8. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_104261/
 9. <https://diaconiafond.ru/socialnyj-patrul/>
 10. <https://charityhospital.ru/project/mobilnaya-klinika/>
 11. <https://vk.com/kinoniya>
 12. <https://homeless.ru/>
 13. <http://www.malteser-spb.ru/ru/mobile-shelter/homeless-page:1/>
 14. <https://www.omophor.ru/>
 15. <http://kovcheg.spb.ru/>
 16. <https://houseofhope.ru/>

РАЗРАБОТКА ПРЕЦИЗИОННОГО МЕТОДА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПОСЛЕ СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПУТЕМ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ

Организация: ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

Проектная команда: Казаков С.Д.¹, Алифирова В.М., Зима А.П., Каменских Е.М., Рязанцева У.В.

1. Ассистент научно-образовательной лаборатории «Живая лаборатория популяционных исследований»

ВВЕДЕНИЕ

Согласно мировым данным, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из главных причин смертности и инвалидности среди трудоспособного населения. Ишемический инсульт (ИИ) встречается в 80 % случаев ОНМК [1]. Каждый год в мире регистрируется примерно 11,6 млн новых случаев ИИ, из которых 3,3 млн приводят к летальному исходу. Согласно последнему отчету Американской кардиологической ассоциации, в 2019 г популяция людей в мире, перенесших ИИ составила 77,2 млн человек [2]. По прогнозу Wafa et al. (2020) к 2047 г ожидается рост распространенности и заболеваемости ИИ среди населения Европы на 2,58 млн (27%) и 40 тыс (3%) случаев, соответственно, преимущественно за счет увеличения доли пожилого населения [3]. У более чем 30% пациентов, выживших после ИИ, впоследствии сохраняется стойкий неврологический дефицит в виде моторно-сенсорных нарушений, когнитивных расстройств, депрессии, существенно ограничивающих их повседневную активность [4].

Основная цель терапии острой фазы инсульта — восстановление адекватного церебрального кровотока (реперфузия) за счет артериальной реканализации, осуществляемой с помощью системной тромболитической терапии (сТЛТ) или эндоваскулярного хирургического лечения (тромбоэкстракция, тромбоаспирация) [5]. Применение данных методик возможно в рамках «терапевтического окна», которому соответствуют строгие временные рамки. Сокращение времени от момента развития ИИ до реперфузии является определяющим в клиническом исходе церебральной ишемии [6] however, can also cause serious bleeding in the brain, which can be fatal. One drug, recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). Однако, артериальная реканализация и реперфузия могут приводить к развитию геморрагической трансформации очага ишемии (вторичного кровоизлияния в головной мозг) по типу геморрагического пропитывания или внутримозговой гематомы [6].

Наибольшую опасность представляет симптоматическая геморрагическая трансформация (сГТ), определение которой различается в ряде клинических исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности сТЛТ. Однако, общими характеристиками для всех, разработанных профессиональными сообществами, определений сГТ являются увеличение неврологического дефицита и кровоизлияние в головной мозг, опосредованное сТЛТ и определяемое с помощью методов нейровизуализации. сГТ ассоциирована с неблагоприятным исходом ИИ: развитием грубой инвалидизации и, нередко, летальным исходом пациента, а ее частота достигает 7% от всех случаев сТЛТ [7]. Ухудшение клинического состояния пациентов, вызванное сГТ, требует своевременного назначения дополнительных

терапевтических мероприятий и усиленного медсестринского ухода. В связи с этим, разработка способа, позволяющего прогнозировать развитие геморрагических осложнений у пациентов с ИИ после сГЛТ, является важной научной проблемой и перспективной задачей современной прецизионной медицины.

Применение клинических шкал и амнестических данных не позволяет полностью предотвратить риск развития сГТ. В связи с этим требуется поиск критериев и маркеров, позволяющих с большей точностью оценить риск данного осложнения. Возможности прецизионной медицины позволяют оценить изменения на уровне микроструктурной организации. сГТ характеризуется попаданием крови и ее компонентов в межклеточное пространство мозговой ткани. При нормальной функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и структурной целостности сосудистой стенки, которая типична для ИИ, сГТ не происходит. Однако, в случае развития одного из типичных патологических процессов — воспаления — вероятность нарушения структурной целостности ГЭБ резко повышается — что ведет к повышению проницаемости и запуску нового каскада реакций. Но протекающая воспалительная реакция имеет особенности, что связано с вовлечением нервной ткани в данный процесс. Поиск факторов риска развития ГТ очага инфаркта продолжает оставаться в центре внимания исследователей в области цереброваскулярной патологии. Выявлено множество предикторов развития ГТ: грубый неврологический дефицит перед сГЛТ, фибрилляция предсердий, гипергликемия, лейкоареоз, предшествующая антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия, нестабильное систолическое артериальное давление [8]. Разработан ряд прогностических шкал, состоящих из комбинаций различных факторов риска. Однако, ни одна из этих шкал не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в определении ГТ, как неблагоприятного исхода сГЛТ и не внедрена в реальную клиническую практику [9]. В настоящее время перспективным направлением научных исследований является поиск биомаркеров, участвующих в каскаде патофизиологических реакций при ИИ, и, в частности, ассоциированных с ГТ. Ишемия индуцирует каскад биохимических процессов, включающих инфлюкс Ca^{2+} , глутаматную эксайтотоксичность, перекисное окисление липидов клеточной стенки, приводящих к некрозу и апоптозу нейронов. В ответ на гибель нервных клеток происходит индукция нейровоспаления — адаптивной реакции, изначально направленной на репарацию и функциональное восстановление ткани головного мозга, а также, ограничение очага повреждения. Однако, избыточная активация воспалительной реакции может способствовать прогрессированию ИИ и негативно влиять на его тяжесть и исход [10]. В связи с этим, научная значимость настоящего проекта состоит в определении прогностической ценности новых ранее не исследуемых биомаркеров, отражающих активность нейровоспаления, вызывающего избыточное разрушение ГЭБ при ИИ, что позволит создать эффективную модель оценки риска ГТ и уточнить патогенетические особенности ее развития.

Ведущая роль в инициации нейровоспаления принадлежит микроглии, миграции циркулирующих лейкоцитов в очаг ишемии происходит позже [11]. Микроглия или резидентные макрофаги центральной нервной системы (ЦНС) — ключевой регулятор иммунного ответа и фенотипический подразделяется на два типа M1 и M2. M1 клетки секретируют провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β), фактор некроза опухоли α (TNF- α), индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) и матриксные металлопротеиназы (ММП), вызывающие разрушение ГЭБ. Степень повреждения ГЭБ является одним из основных предикторов ГТ. Установлено, что в процессе разрушения ГЭБ принимают участие ММП, выделяющиеся из цитоплазмы погибших лейкоцитов и разрушающие белки плотных контактов клеточной стенки. В экспериментальных и клинических исследованиях

высокие сывороточные уровни МПП-9 были ассоциированы с развитием геморрагической трансформации после сТЛТ [12]. Для М2 макрофагов, напротив установлена противовоспалительная активность — эти клетки синтезируют медиаторы, ингибирующие воспалительную реакцию ЦНС, например ИЛ-10 и ИЛ-38 [13]. ИЛ-38 является относительно недавно открытым членом семейства ИЛ-1, и известен как противовоспалительный цитокин. ИЛ-38 широко экспрессируется в различных тканях, включая головной мозг, сердце, селезенку, плаценту и миндалины. ИЛ-38 может действовать, как антагонист ИЛ-36 и ИЛ-1, ингибируя сигнальные пути NF-κB и MAPK, которые участвуют в опосредованном инсультом воспалении [14]. В исследовании, в котором приняли участие 19 пациентов с острым ИИ было установлено, что уровень ИЛ-38 значительно повышается после проведения сТЛТ. Более низкие изменения уровня ИЛ-38 в сыворотке приводили к худшему исходу ИИ. Важным ограничением данного исследования является то, что среди 19 участников авторы не зафиксировали ни одного случая ГТ, поэтому оценка возможного влияния ИЛ-38 на развитие данного осложнения требует дальнейших исследований [15].

Перспективным периферическим биомаркером, отражающим активность нейровоспаления может быть растворимая форма CD163 (soluble CD163, sCD163), являющегося мембранным скавенджер-рецептором макрофагов типа М2, участвующим в клиренсе комплексов гемоглобин/гаптоглобин и защите тканей от окислительного повреждения. Установлено, что сывороточный уровень sCD163 повышен у пациентов с ИИ по сравнению с здоровыми добровольцами, что может вероятнее всего связано с увеличенной экспрессией CD163 на поверхности микроглии и активации ADAM17 — протеазы, субстратом которой является CD163. Более того, увеличение уровня sCD163 было ассоциировано с уменьшением абсолютного количества лимфоцитов, и наоборот, с повышением абсолютного количества нейтрофилов и моноцитов в периферической крови, что свидетельствует о иммуносупрессивной активности sCD163 [16] neurologically asymptomatic controls (n=20).

Таким образом, рабочая гипотеза настоящего проекта заключается в том, что оценка нейрональной воспалительной реакции клиническим, нейровизуализационным и нейробиологическим методами, позволит спрогнозировать риск развития сГТ после сТЛТ у пациентов с ИИ.

Основной задачей настоящего проекта является разработка прогностической модели риска сГТ ИИ после тромболитического вмешательства за счет оценки нейрональной воспалительной активности методом регистрации показателей сывороточных концентраций биомаркеров (sCD163, МПП-9 и ИЛ-38), отражающих выраженность воспаления и повреждения структурной целостности и функциональной роли гематоэнцефалического барьера, и последующего интегрального анализа связи полученных результатов с клиническими показателями и данными нейровизуализации, исходом ишемического инсульта через 3 месяца наблюдения. Ожидаемый результат — увеличение эффективности лечения пациентов с ГТ и уменьшение неблагоприятных исходов сТЛТ.

Дополнительная задача состоит в получении новых фундаментальных знаний о патофизиологических механизмах повреждения ГЭБ, опосредованного избыточной активацией иммунной системы и выраженным нейровоспалением, индуцированными острой церебральной ишемией. Ожидаемый результат — выявление мишеней для разработки таргетных препаратов, направленных на профилактику развития ГТ.

Развитие ГТ трансформации напрямую связано с нарушением целостности ГЭБ. В свою очередь, это способствует повышению проницаемости ГЭБ и попаданию в системный кровоток пептидов в норме, содержащихся лишь в клетках головного мозга. Так, в условиях церебральной ишемии происходит увеличение экспрессии МПП-9, вызывающей деградацию структуры ГЭБ путем расщепления гликокаликса, VE-кадгерина, компонентов фокальной

адгезии и белков базальной мембраны, например, коллагена IV типа [17]. Результаты исследования Inzitari et al. (2013) продемонстрировали, что высокие уровни ММП9 в сыворотке крови негативно влияли на тяжесть течения и исход ИИ [18]. У пациентов с повышенным содержанием МПП-9 наблюдали повышенный риск ГТ [19] and 14 (36.8%. Более того, зафиксировано повышение уровня МПП-9 после сТЛТ, при этом, высокие уровни ММП9 в сыворотке ассоциированы высоким риском ГТ после применения сТЛТ и большим объемом кровоизлияния в головной мозг [20]. При моделировании церебральной ишемии в экспериментальных исследованиях применение ингибиторов МПП-9 способствовало защите ГЭБ и уменьшению отека мозга [21,22].

Активно исследуются биологические эффекты ИЛ-38, наименее изученного цитокина, принадлежащего к семейству ИЛ- 1, открытого в 2001 г [23] IL-1HY2. The human IL-1HY2 protein shares significant amino acid sequence similarity (37%. ИЛ-38 действует как антагонист ИЛ-1 ввиду значительной гомологичности структуры аминокислотных последовательностей к рецепторам ИЛ-1Ra и ИЛ-36Ra По данным Veerdonk et al. (2012) добавление ИЛ-38 к культуре мононуклеарных клеток периферической крови, вызывает уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-17 и ИЛ-22 на 37% и 39%, соответственно [24]. Полиморфизм гена ИЛ-38 ассоциирован с развитием ряда аутоиммунных заболеваний, таких спондилоартрит, псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка [25]. Выявлено повышенное содержание ИЛ-38 в супернатанте нейтрофилов в состоянии апоптоза. Предполагается, что ИЛ-38 влияет на отношение Th17/Treg клеток, ограничивая экспрессию ИЛ-6, ИЛ-17 и, наоборот увеличивая ИЛ-10. Это приводит к ингибированию Th17 механизма иммунного ответа и повышению количества Treg лимфоцитов, что в конечном счете способствует супрессии воспалительной реакции [26].

CD163 это мембранно-связанный рецептор, который экспрессируется в моноцитах и макрофагах класса M2, функцией которого является утилизация гаптоглобин-гемоглобиновых комплексов. Воздействие воспалительных стимулов приводит к активации протеазы ADAM 17, вызывающей сдвигание CD 163 с клеточной мембраны и образованию sCD 163. Зафиксировано повышение сывороточных уровней sCD 163 при различных аутоиммунных заболеваниях и инфекционных заболеваниях [27]. Результаты исследования Farrokhi et al. (2016) продемонстрировали, что пациенты с рассеянным склерозом имеют повышенный уровень sCD 163 по сравнению со здоровыми добровольцами, кроме того уровень биомаркера зависел от типа течения болезни и положительно коррелировал со степенью инвалидизации по шкале EDSS [28]. В экспериментальных исследованиях, показано что sCD 163 ингибирует действие фторболового эфира, вызывающего активацию макрофагов и пролиферацию Т-лимфоцитов [29]. Дополнительные иммуносупрессивные свойства sCD 163 могут быть обусловлены его связыванием с свободным гемоглобином, препятствуя развитию ассоциированных с ним провоспалительных и прооксидантных реакций [30]. Установлено повышение циркулирующих в крови уровней sCD 163 при ИИ, геморрагическом инсульте и субарахноидальном кровоизлиянии, при этом выявлена положительная корреляция между содержанием маркера и тяжестью неврологического дефицита при указанных состояниях [31].

Исходя из приведенных данных предполагается, что разрабатываемая прогностическая модель на основе описанных сывороточных биомаркеров, отражающих активность нейровоспаления и степень дисфункции ГЭБ в сочетании с клиническими и нейровизуализационными предикторами ГТ, будет обладать высокой диагностической точностью при определении индивидуально риска этого осложнения.

Для достижения поставленных задач в рамках проекта будут:

1. Определены сывороточные концентрации ММП-9, sCD163, ИЛ-38 методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) у пациентов с ИИ, получивших лечение сТЛТ;
2. Осуществлено обследование пациентов с помощью шкалы инсульта Национального института здоровья (NIHSS), шкалы Рэнкина (mRS), шкалы Комы Глазго (GCS) для оценки тяжести неврологического дефицита, степени функциональной независимости, уровня сознания пациентов; компьютерной томографии для оценки ранних признаков церебральной ишемии, объема инфаркта, наличия\отсутствия сГТ;
3. Изучены ассоциации уровня определяемых биомаркеров с риском развития сГТ, тяжестью и исходом ИИ, а также с нейровизуализационными и клиническими характеристиками пациентов;
4. Оценена роль исследуемых биомаркеров в патофизиологических механизмах сГТ у пациентов с ИИ;
5. На основе полученных данных, касательно предикторов сГТ, в частности, их вклада в развитие данного осложнения сТЛТ будет создана прогностическая модель риска сГТ;
6. Создана биоресурсная коллекция образцов сыворотки пациентов с ИИ после сТЛТ.

ПУТИ РЕШЕНИЯ

Основная цель проекта будет достигнута за счет применения междисциплинарного подхода с привлечением методов клинической неврологической оценки, параклинических методов оценки нейровизуализации, малоинвазивной лабораторной диагностики с применением технологий иммуноферментного и мультиплексного анализов. В рамках планируемого проекта будет организовано проспективное когортное исследование. Участниками исследования будут являться пациенты с симптомами ИИ, поступившие в приемное отделение Томской областной клинической больницы, не позднее 4,5 ч от начала заболевания и удовлетворяющие критерием проведения сТЛТ. В ходе исследования будут сформированы две группы пациентов: 1 группа пациенты — с ГТ после сТЛТ; 2 группа — пациенты без ГТ после сТЛТ. Общий период наблюдения за пациентами составит 3 месяца. С помощью компьютерного томографа (Toshiba Aquilion 64 — КТ-сканер с возможностью одновременного сбора данных 64 срезов толщиной 0,5 мм): до сТЛТ — будет определяться наличие ранних признаков церебральной ишемии до сТЛТ, после сТЛТ — объем очага повреждения, наличие ГТ. ГТ будет классифицирована согласно критериям, установленным в исследовании ECASS-I. Для оценки объема ишемического повреждения до сТЛТ будут использованы критерии ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score). Определение патогенетических подтипов ИИ будет производиться в соответствии с классификацией TOAST. Тяжесть неврологического дефицита, уровень функциональной независимости и уровень сознания будут описаны с помощью шкалы инсульта национального института здоровья (NIHSS), шкалы Рэнкина (mRS), шкалы комы Глазго (GCS), соответственно. Кроме того, будут собраны демографические данные, данные медицинского анамнеза, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований, собранные во время госпитализации в Региональном сосудистом центре Томской областной клинической больницы (РСЦ ТОКБ).

Будут разработаны требования к сбору, хранению, распространению собранных данных пациентов для соблюдения этических требований и требований Открытой науки, в соответствии с мировыми стандартами работы с данными, в частности, FAIR, ALCOA, MeDRA, SDMT, LOINC. Отбор крови будет от пациентов на этапе госпитализации в отделении Регионального сосудистого центра при подтвержденном диагнозе — острый ишемический инсульт. Забор будет проводиться в вакутейнеры с красными крышками. Далее биоматери-

ал будет проходить пробоподготовку, включающую центрифугирование, отбор необходимой фракции и аликвотирование в криопробирки с дальнейшим помещением в криокамеры на базе Биобанка ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Сывороточные концентрации МПП-9, ИЛ-38, sCD 163. Будут определены методом твердофазного ИФА с использованием многофункционального спектрофотометрического прибора Epoch (BioTek Instruments, США) и автоматического иммуноферментного анализатора CHEM WELL (ELISA). Для ИФА будут использованы. Определение концентрации МПП-9, ИЛ-38, sCD 163 будет проведено «Сэндвич» — методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit, Human IL-38/IL-1F10 DuoSet ELISA, Human IL-38/IL-1F10 DuoSet ELISA производства «R&D Systems» (США), соответственно. Конечные результаты концентрации исследуемых биомаркеров в сыворотке крови будут представлены в пг/мл. По окончании исследования будет проведён анализ собранных данных с применением методов статистической обработки большого массива данных и получены новые фундаментальные знания о предикторах и факторах риска развития ГТ после сТЛТ при ИИ, которые лягут в основу разрабатываемой прогностической модели. Будут осуществлены мероприятия по обеспечению правовой охраны созданных результатов интеллектуальной деятельности.

ХОД ВЫПОЛНЕНИЯ

Разработана первичная документация: протокол клинического исследования, индивидуальная регистрационная карта участника исследования, добровольное информированное согласие. Все документы одобрены локальным этическим комитетом СибГМУ — заключение № 9165 от 27.06.2022. На данный момент времени в исследование было включено 8 пациентов с ИИ, получивши сТЛТ. Создана база данных для аккумуляции первичной информации в Microsoft Excel. Образцы сыворотки, полученные в ходе исследования, находятся на хранении в Биобанке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в рамках специально созданной биоресурсной коллекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по итогам выполнения проекта будут:

- Получены новые фундаментальные сведения о клинических, нейровизуализационных и нейробиологических факторах, влияющих на развитие сГТ при ИИ, и проанализирована их прогностическая ценность в отношении развития нежелательного явления сТЛТ;
- Разработана модель оценки риска сГТ после сТЛТ при ИИ. Применение разрабатываемой модели в реальной клинической практике позволит выделить пациентов с высоким риском сГТ, что сделает возможным применение методов прецизионной медицины в мониторинге состояния пациента и своевременной коррекции тактики лечения в случае высокого риска развития сГТ;
- Получены новые фундаментальные знания о механизмах нейровоспаления, опосредованного развитием ИИ и факторах, влияющих на повреждение ГЭБ. Уточнение сведений о нейроиммунных особенностях реакции при ИИ позволит выявить потенциальные мишени для разработки таргетных препаратов для профилактики развития сГТ, способных модулировать активность нейровоспаления и минимизировать степень повреждения ГЭБ, индуцированного острой церебральной ишемией;
- Создана биоресурсная коллекция крови и ее компонентов пациентов с ИИ на базе Биобанка ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Все ключевые процессы биобан-

кирования будут проведены в соответствии с национальными стандартами НАСБИО, что обеспечит высокое качество собранного биоматериала и позволит использовать его для проверки научных гипотез в будущем. Применение национальных стандартов позволит масштабировать сбор коллекции на территории СФО и всей России.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Campbell B. C. V. et al. Ischaemic stroke: 1 // *Nat. Rev. Dis. Primer.* Nature Publishing Group, 2019. Vol. 5, № 1. P. 1–22.
2. Virani S. S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation.* 2021. Vol. 143, № 8. P. e254—e743.
3. Wafa H. A. et al. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years // *Stroke.* 2020. Vol. 51, № 8. P. 2418–2427.
4. Hatem S. M. et al. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery // *Front. Hum. Neurosci.* Frontiers Media SA, 2016. Vol. 10.
5. Hurford R. et al. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke // *Pract. Neurol.* 2020. Vol. 20, № 4. P. 304–316.
6. Wardlaw J. M. et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. № 7. P. CD000213.
7. Li K. H. C. et al. Acute ischemic stroke management: concepts and controversies. A narrative review // *Expert Rev. Neurother.* 2021. Vol. 21, № 1. P. 65–79.
8. Liu Y.-L. et al. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis // *Int. J. Hypertens.* 2020. Vol. 2020. P. 5980261.
9. Yaghi S. et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* 2017. Vol. 48, № 12. P. e343—e361.
10. Maida C. D. et al. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 18. P. E6454.
11. Streit W. J. et al. Role of microglia in the central nervous system's immune response // *Neurol. Res.* 2005. Vol. 27, № 7. P. 685–691.
12. Jickling G. C. et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans // *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014. Vol. 34, № 2. P. 185–199.
13. Ma G. et al. Neuroinflammation in hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator thrombolysis: Potential mechanisms, targets, therapeutic drugs and biomarkers // *Int. Immunopharmacol.* 2021. Vol. 90. P. 107216.
14. Ge Y. et al. IL-38 Alleviates Inflammation in Sepsis in Mice by Inhibiting Macrophage Apoptosis and Activation of the NLRP3 Inflammasome // *Mediators Inflamm.* 2021. Vol. 2021. P. 6370911.
15. Zare Rafie M. et al. IL-38 as an early predictor of the ischemic stroke prognosis // *Cytokine.* 2021. Vol. 146. P. 155626.
16. O'Connell G. C. et al. Monocyte-lymphocyte cross-communication via soluble CD163 directly links innate immune system activation and adaptive immune system suppression

- following ischemic stroke: 1 // *Sci. Rep.* Nature Publishing Group, 2017. Vol. 7, № 1. P. 12940.
17. Turner R. J., Sharp F. R. Implications of MMP9 for Blood Brain Barrier Disruption and Hemorrhagic Transformation Following Ischemic Stroke // *Front. Cell. Neurosci.* 2016. Vol. 10. P. 56.
 18. Inzitari D. et al. MMP9 variation after thrombolysis is associated with hemorrhagic transformation of lesion and death // *Stroke.* 2013. Vol. 44, № 10. P. 2901–2903.
 19. Castellanos M. et al. Plasma Metalloproteinase-9 Concentration Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke // *Stroke.* American Heart Association, 2003. Vol. 34, № 1. P. 40–46.
 20. Castellanos M. et al. Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory study // *Stroke.* 2007. Vol. 38, № 6. P. 1855–1859.
 21. Park M. J., Sohrabji F. The histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, exhibits neuroprotective effects for ischemic stroke in middle-aged female rats // *J. Neuroinflammation.* 2016. Vol. 13, № 1. P. 300.
 22. Wang Z. et al. Valproic acid attenuates blood-brain barrier disruption in a rat model of transient focal cerebral ischemia: the roles of HDAC and MMP-9 inhibition // *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011. Vol. 31, № 1. P. 52–57.
 23. Lin H. et al. Cloning and characterization of IL-1HY2, a novel interleukin-1 family member // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276, № 23. P. 20597–20602.
 24. van de Veerdonk F. L. et al. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2012. Vol. 109, № 8. P. 3001–3005.
 25. Xie L. et al. IL-38: A New Player in Inflammatory Autoimmune Disorders // *Biomolecules.* 2019. Vol. 9, № 8. P. E345.
 26. Mora J. et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses // *J. Mol. Cell Biol.* 2016. Vol. 8, № 5. P. 426–438.
 27. Farag A. G. A. et al. Relationship Between sCD163 and mCD163 and Their Implication in the Detection and Typing of Leprosy // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2020. Vol. 13. P. 379–389.
 28. Farrokhi M. et al. A Novel Approach to Discriminate Subgroups in Multiple Sclerosis // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2016. P. 536–546.
 29. Kneidl J. et al. Soluble CD163 promotes recognition, phagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus* via binding of specific fibronectin peptides // *Cell. Microbiol.* 2012. Vol. 14, № 6. P. 914–936.
 30. Van Gorp H., Delputte P. L., Nauwynck H. J. Scavenger receptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell-directed therapy // *Mol. Immunol.* 2010. Vol. 47, № 7–8. P. 1650–1660.
 31. Bhattacharya A. et al. Soluble Receptors Affecting Stroke Outcomes: Potential Biomarkers and Therapeutic Tools // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 3. P. 1108.

АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЛИМБА В ЛЕЧЕНИИ ОБРАТИМОЙ СЛЕПОТЫ ПРИ ОДНОСТОРОННЕМ СИНДРОМЕ ЛИМБАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Организация: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Московский
государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»**

**Проектная команда: Калининкова С.Ю.¹, Малюгин Б.Э.², Борзенко С.А.³,
Герасимов М.Ю.⁴**

- 1. Врач-офтальмолог, аспирант ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва*
- 2. Профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН*
- 3. Профессор, доктор медицинских наук*
- 4. Врач-офтальмолог, младший научный сотрудник ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва*

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения роговичная слепота составляет 5,1% среди всех причин слабовидения в мире (Avadhanam V.S., 2014; World Health Organization, Priority eye diseases, Corneal opacities, 2017). В Российской Федерации (РФ) на долю роговичной слепоты приходится 5,9% от всех причин слабовидения среди взрослого населения и 9% — в структуре инвалидности по зрению. Немаловажными проблемами в вопросах снижения инвалидизации населения являются: низкие обращаемость граждан к врачу офтальмологу, информированность врачей и профилактическая активность системы здравоохранения о современных технологиях лечения патологии органа зрения. Данное обстоятельство с одной стороны, приводит к многолетнему залечиванию пациентов не эффективными методиками, с другой- вызывает недоверие самих пациентов, нуждающихся в лечении.

Так, по данным мониторинга 51 региона РФ в структуре роговичной слепоты 37% занимает кератит, 27% кератоувеит, 21% рубцы и помутнения роговицы, 9% язва роговицы, 6% дистрофии роговицы (Нероев В.В. 2020). Все перечисленные патологии сопровождаются обильной васкуляризацией пораженной роговицы, формированием помутнений и фиброза. Общепринято, что такие пациенты получают возможность вернуть зрение единственным путем с помощью проведения оптической кератопластики (сквозной трансплантации донорской роговицы). Однако, известно, что благоприятный исход такой операции у пациентов с васкуляризованными бельмами равен не более 40% [1]. Это обусловлено наличием факторов высокого риска в развитии реакции тканевой несовместимости:

1. васкуляризация ложа роговицы реципиента в 2-х и более квадрантах с глубоко расположенными сосудами, заходящими, по крайней мере, на 2 мм в строму, является фактором риска, связанным с высокой вероятностью развития реакции тканевой несовместимости [2].
2. проведение повторной кератопластики [3, 4], при этом риск отторжения обусловлен избыточной сенсibilизацией реципиента. Предыдущие кератопластики также дополнительно стимулируют рост сосудов ложа роговицы реципиента, что, в свою очередь, дополнительно повышает риски [5].

3. заболевания глазной поверхности такие как: ожоги, кератиты, тяжелый синдром сухого глаза, глазной пемфигоид, синдром Стивена-Джонсона, нейропаралитические поражения, обуславливают плохой прогноз в отношении прозрачного приживления роговичного трансплантата и высокий риск развития тканевой несовместимости [6–7].

Большинство вышеперечисленных заболеваний глазной поверхности сопровождаются формированием синдрома лимбальной недостаточности (СЛН), который является главной причиной многократного неудачного лечения пациентов. К сожалению, из-за малой осведомленности врачей об этиологии, патогенезе и способах лечения СЛН–такой диагноз не выставляется, соответственно пациент не получает этиопатогенетический обоснованного лечения и годами ищет помощи у разных специалистов.

Согласно международному консенсусу относительно синдрома лимбальной недостаточности (Global Consensus on Definition Classification, Diagnosis, and Staging of Limbal Stem Cell Deficiency) опубликованному в 2019 году, он определяется как заболевание глазной поверхности, вызванное уменьшением популяции и/или функции эпителиального (защитного) слоя роговицы/ клеток-предшественников, что приводит к неспособности поддерживать нормальный гомеостаз эпителия роговицы [8]. Особенности регенерации эпителия связаны со способностью лимбальных эпителиальных стволовых клеток (ЛЭСК) к пролиферации, делению в результате чего происходит закрытие поверхностных дефектов роговицы. Такая концепция регенерации эпителия роговицы впервые была сформулирована в 1983 году и описана как гипотеза «x, y, z». Согласно ей, процесс дифференцировки клеток можно описать следующей формулой $X + Y = Z$, где X — пролиферация базальных эпителиальных клеток, Y — дифференцировка и их центростремительная миграция, и Z — десквамация эпителиальных клеток [9].

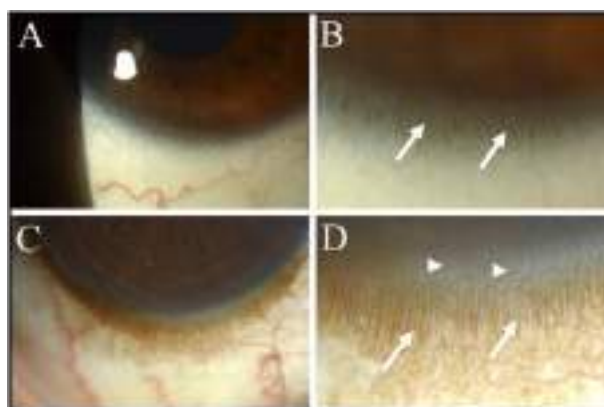


Рисунок 1 — Биомикроскопия лимба. В-D Стрелками указаны палисасы Фогта (изображение взято из PLoS ONE. 2014;9(4):e94283).

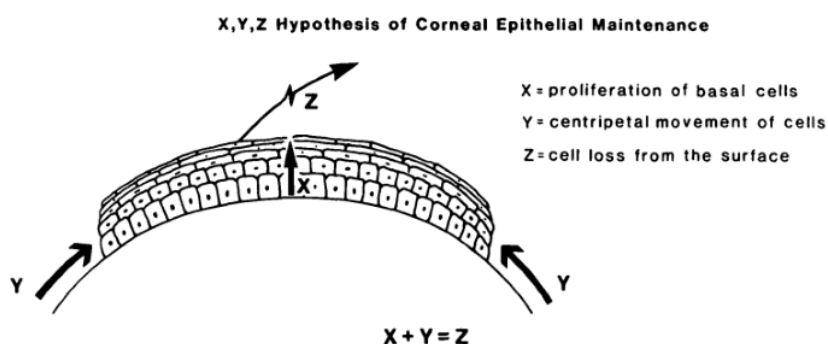


Схема 1 — гипотезы «x, y, z» (взята из Thoft R.A., Friend J., 1983)

Само по себе место расположения ЛЭСК — лимб представляет собой область перехода роговицы в склеру, имеющее вид полупрозрачного кольца, шириной 1,5 -2,5 мм. Классическая архитектура лимба при биомикроскопическом исследовании имеет вид волнистых пигментированных гребней, более заметных на 12 и 6 часах, так называемых палисад Фогта [10]. Данные структуры образуют лимбальные ниши, в базальном слое которых располагаются ЛЭСК, представляющие собой дифференцированные унипотентные стволовые клетки (СК). Лимбальные ниши обладают уникальными физическими, аутокринными и паракринными свойствами, важными для поддержания нормального гомеостаза клеток [11,12].

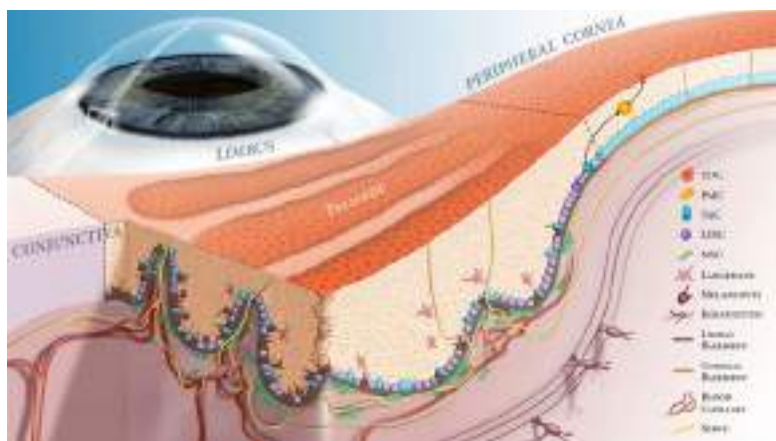


Рисунок 2 — Схематический рисунок лимба (изображение взято из Ocul Surf. 2019;17(2):230–240).

Зона роговичного лимба также рассматривается как анатомический барьер для конъюнктивального эпителия (Кашникова О.А., 2000), так как, при повреждении или полной гибели популяции ЛЭСК, СЛН развивается в результате миграции бокаловидных клеток конъюнктивы на поверхность роговицы, это сопровождается вращением новообразованных сосудов, с формированием фиброваскулярного pannusa и, в тяжелых случаях, тотальным помутнением роговицы, приводящем к полной слепоте (Puangsrichareon V., Tseng S.C. 1995; Sacchetti M., Lambiase A., Cortes M. 2005).

Клинические проявления данной патологии связаны с возникновением персистирующих и рецидивирующих эрозий роговицы. Неизбежно, в пораженном глазу происходит значительное снижение зрительных функций вплоть до правильного светоощущения, появляется светобоязнь, слезотечение и хронический болевой синдром (Deng S., Sejpal K., Vakhtiari P. 2013). Все эти проявления в значительной степени снижают качество жизни пациента.



Рисунок 3 — Глаз пациента с СЛН (фотография сделана автором)

Решение данной проблемы возможно только после восстановления функциональной активности ЛЭСК (ре-эпителизации роговицы), что обеспечит анатомический барьер для сосудов и конъюнктивального эпителия.

Хирургическое лечение одностороннего СЛН уже многие десятилетия сводится к трансплантации лимбальных эпителиальных стволовых клеток (ЛЭСК) [13]. Среди хирургических техник на основе концепции ЛЭСК в 1989 г. была впервые предложена конъюнктивно-лимбальная аутоотрансплантация от живого или посмертного донора [Holland E.J., 1996]. Однако, ввиду обширной зоны иссечения лимба данная трансплантация была ассоциирована с высоким риском развития ятрогенной лимбальной недостаточности на донорском глазу. В 1994 году Tsai R.J.F. и Tseng S.C.G. предложили метод керато-лимбальной аллотрансплантации [14]. Однако данная трансплантация требует длительной иммуносупрессивной терапии и часто обнаруживаются повреждения лимбального трансплантата в ходе операции [15,16]. С учетом недостатков вышеуказанных техник была предложена технология аутологичной трансплантации культивированного лимбального эпителия. Она является одной из наиболее эффективных методик восстановления эпителиального слоя роговицы при одностороннем СЛН [17-21]. Однако, описанный метод культивации *in vitro* является весьма дорогостоящим и не исключает явлений периферической васкуляризации с конъюнктивализацией после трансплантации [Nakamura T. Et al., 2016]. Также проводились операции с использованием аллогенных культивированных клеток от донорских кадаверных глаз [Schwab I.R. et al., 2000], с применением длительной иммуносупрессивной терапии, которая несет в себе известные риски. Были попытки проведения СКП первым этапом и реконструкции эпителия роговицы вторым, однако были выявлены низкие клинико-функциональные результаты, которые сопровождалась помутнением трансплантата в ранние сроки и давали рецидивы конъюнктивализации поверхности роговицы [26,27]. А СКП, совмещённая с пересадкой культивированных лимбальных эпителиальных стволовых клеток, как правило, не приводит к анатомическому успеху — эпителизации роговицы [28].

В 2012 году V. Sangwan с соавторами предложили технику простой лимбальной эпителиальной трансплантации (англ., *simple limbal epithelial transplantation*, SLET), суть которой заключается в иссечении 1,5-2 мм верхнего лимба на здоровом глазу, его разрезание на равные части и приклеивание на предварительно подклеенную фибриновым клеем амниотическую мембрану на глазу-реципиенте. В конце операции накладывается мягкая контактная линза (МКЛ) [22,23]. Данная техника является наименее травматичной, не требует использование донорского материала, что исключает реакцию тканевого отторжения. Эффективность операции по технологии SLET равна не менее 75%, при этом известны отдаленные высокие клинико-функциональные результаты [24].

Однако, на территории РФ до настоящего времени запрещено использование фибринового клея, а разрешенного аналога не предложено. Это создает невозможность фиксации аутоотрансплантатов на глазной поверхности по вышеизложенной технике SLET. Также до недавнего времени не было предложено ни одного альтернативного, безопасного и эффективного лечения пациентов с данной патологией. Это обстоятельство определило актуальность данной работы.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые в России в 2018 г. профессором Малюгиным Б.Э. и соавторами была предложена модификация SLET — бесклеевая простая лимбальная эпителиальная трансплантация (англ., *glueless simple limbal epithelial transplantation*, G-SLET) [25]. Суть данной операции заключается в иссечении фиброваскулярной ткани на роговице пораженного (реципиент-

ного) глаза, иссечение лимбального ауто трансплантата на здоровом глазу (глаз-донор) его фрагментации на 8-10 частей и помещении полученных кусочков в туннели, расположенные по периферии роговицы пораженного глаза (без использования фибринового клея), далее накладывается криоконсервированная человеческая амниотическая мембрана (патент РФ № 2741411).

В 2020 году был предложен способ выравнивания (шлифовки) роговицы при помощи использования специального инструмента — алмазного микробора (Algebrush II with 0.5mm burr, Америка, Техас) (патент РФ №2752547). Что обеспечивает гладкую и равномерную поверхность после удаления фиброваскулярной ткани.

В 2021 году указанной научной группой совместно с инженерами на платформе низкоэнергетического фемтосекундного лазера (ФСЛ) впервые были разработаны алгоритм и программное обеспечение для выполнения фемтолазерной ассистенции на этапе формирования туннелей на периферии роговицы пораженного глаза (Патент РФ №2769068). Данный способ обеспечивает формирование равномерных по глубине и направлению туннелей, их четкую визуализацию, контролируемость и предсказуемость процесса их формирования, тем самым, минимизируя интраоперационные риски.

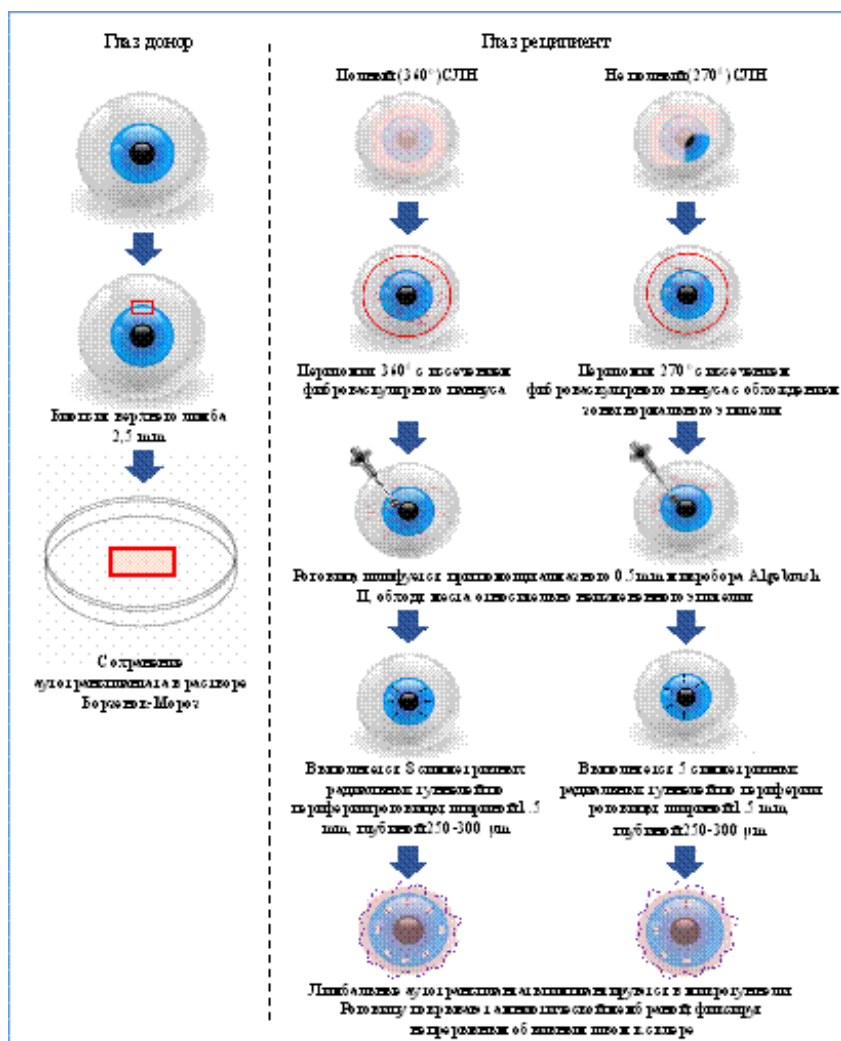


Схема 2 — Способ выравнивания (шлифовки) роговицы при помощи использования специального инструмента

Преимущества технологии G-SLET:

1. отсутствие реакция отторжения — так как производится пересадка аутологичных стволовых клеток;
2. возможность проведения операции без наркоза (за исключением детского возраста);
3. быстрый реабилитационный период;
4. возможность использования как мануальной техники формирования туннелей, так и низкоэнергетического ФСЛ, значительно упрощающего операцию и снижающего интраоперационные осложнения;
5. повторяемость операции, при отсутствии первоначального эффекта;
6. отсутствие риска для здорового глаза-донора;

Однако, с накоплением опыта мы все чаще стали сталкиваться со случаями истонченной роговицы у пациентов с СЛН. Это обстоятельство значительно усложняет проведение лимбальной кератопластики ввиду риска перфорации, или вовсе отсутствия возможности формирования туннелей на периферии роговицы. В следствии этого впервые была предложена одномоментная операция, включающая проведение передней послойной кератопластики (с англ. Anterior Lamellar Keratoplasty — сокр. ALK) с трансплантацией фрагментов лимба, подходящая для пациентов с истонченными роговицами (Патент РФ №2766166) в том числе с использованием ФСЛ (Патент РФ № 2773134).



Рисунок 4 — Фотография с экрана ФСЛ на моменте апплантации с роговицей, на нижней фото встроенная в лазер оптическая когерентная томография (ОКТ) для визуализации глубины и расположения туннелей.

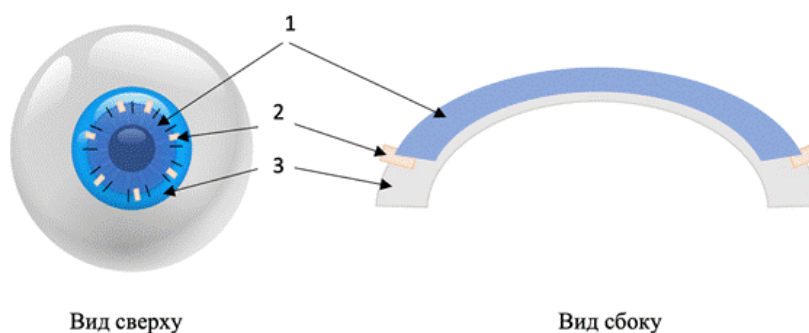


Рисунок 5 — Проведение передней послойной кератопластики

На рисунке под цифрой 1 изображен донорский трансплантат; 2 — лимбальный ауто-трансплантат; 3 — ложе реципиента

Преимущества технологии одномоментной ALK+G-SLET:

- быстрая эпителизация благодаря тому, что рост эпителия по привычной, неповрежденной БМ донорской роговицы происходит более качественно и интенсивно, чем по нативной строме;
- высокий функциональный результат, что в ряде случаев исключает проведения второго этапа СКП, при условии высокой остроты зрения;
- отсутствие выбраковки ценного донорского материала, для проведения ALK обязательно использование свежего донорского материала, так как необходима БМ с частью стромы;
- возможность проведения этапов операции как мануально, так и с использованием ФСЛ;
- в данной технике исключается необходимость в формировании дополнительных туннелей, так как лимбальные ауто-трансплантаты фиксируются в интерфейсе роговицы донор-реципиент, что значительно упрощает технику операции.

НАШИ РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего по предложенной технологии за период с 2018 по 2019 г. было прооперировано 3 пациента, в 2020 г. 7 человек, в 2021 г. прооперировано 12 человек, в 2022 г. выполнено 7 лимбальных трансплантаций, на очереди записано более 20 человек (на 2023 г.), что несомненно говорит об актуальности данной проблемы.

Из прооперированных 29 человек: 27 человек составили пациенты после ожоговой травмы, 2 пациента с перенесенным кератитом, у 5 пациентов была ранее выполнена оптическая кератопластика роговицы и реконструкция глазной щели с формированием сводов.

Через год после проведенной реконструкции по предложенной технологии G-SLET 3 пациентам была проведена СКП роговицы 2 этапом, у всех пациентов эпителизация трансплантата наступала к 7-10 дню послеоперационного периода (максимальный срок наблюдения после операции год).

До операции

После операции



Главной идеей проекта является зрительная реабилитация пациентов с односторонним СЛН методом аутотрансплантации ЛЭСК, разработка новых высокотехнологичных и безопасных методов хирургического лечения, диагностики и внедрение технологии во врачебную практику.

Пути достижения:

1. обеспечение осведомленности врачей по этиологии и патогенезу СЛН;
2. введение алгоритма обследования пациентов с подозрением на СЛН;
3. изобретение отечественного специализированного оборудования с введением дополнительных и лабораторных методов диагностики;
4. обучение хирургическим техникам лимбальной трансплантации и внедрение их в практику;
5. составление статистики по эффективности отдаленным результатам наблюдения;
6. усовершенствование существующих методов бесклеевой трансплантации;
7. введение нового послеоперационного терапевтического лечения.

Формы и методы решения задач:

- Проведение обучающих лекций и международных конференций по диагностике и лечению СЛН;
- Создание монографии для учебных высших учебных вузов;
- Использование оптического ОКТ и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии для детального изучения структуры и архитектуры роговицы и лимба;
- Применение специализированной методики выявления СЛН — импрессионной цитологии (техника взятия мазков-отпечатков) с поверхности роговицы с последующим иммуноцитохимическим исследованием для выявления экспрессии специфических роговичных или конъюнктивальных белков — цитокератинов;
- Экспериментальные исследования и моделирование СЛН на различных средах;
- Обучающие программы и курсы для врачей и молодых специалистов;
- Телемедицина с созданием on-line платформы;
- Разработка новых отечественных инструментов (офтальмологического микробора) и фибринового клея;
- Медицинский контроль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реконструкция эпителия роговицы является актуальным направлением в офтальмологии, так до недавнего времени такие пациенты были обречены либо на неудачную кератопластику, либо на кератопротезирование. В нашей практике ежедневно встречаются пациенты, которым уже ни раз выполнялась СКП, проводились многолетние курсы консервативного лечения, ношения терапевтических контактных линз, биологические покрытия роговицы амнионом или аллоплантом, введение препаратов, подавляющих ангиогенез и т.д. все это является симптоматическим лечением, которое оказывает лишь временный эффект.

Тем не менее первоначальная не менее сложная задача, с которой сталкивается врач — это постановка диагноза. В этом случае разобраться есть ли у данного пациента СЛН, порой является весьма затруднительным из-за не всегда очевидной и стертой биомикроскопической картины. Для этого мы предлагаем вводить алгоритмы дополнительного диагностического обследования пациентов с характерными для СЛН паттернами, в том числе с лабораторной диагностикой. На данный момент нет ни одного отечественного учебного пособия посвященного этой теме. Мы искренне считаем, что данное направление необходимо развивать не только в научном плане, но и в массовом социальном.

Важно также понимать, что пациенты до произошедшей травмы, это люди, имевшие всю жизнь высокую остроту зрения. Так в течение года после травмы из-за стойкого развития СЛН острота зрения может упасть до значений правильной светопроекции, а зрительная реабилитация занимает значительное время, ввиду различной степени поврежденности роговицы. Помимо этого, ожоговая травма может сопровождаться формированием симблефарона, деформацией век и возникновением лагофтальма, что дополнительно требует, иногда неоднократного, проведения оптико-реконструктивного этапа. По факту, данные пациенты становятся инвалидами, их качество жизни значительно снижается. А если учесть, что речь идет о детской возрастной группе, то развитие обратимой слепоты при СЛН — это не полноценное развитие зрительного анализатора, косметические и психологические травмы.

Все предложенные нами техники хирургического лечения стандартизируют операцию, а, следовательно, упрощают ее проведение, делая более доступной. Однако, технология не лишена недостатков — пока изучена малая группа пациентов, известны лишь годовые клиничко-функциональные результаты, операция трудоемка и занимает значительное время, в техническом плане необходимо дорогостоящее оборудование и высокие хирургические навыки.

Однако, мы верим, что наш проект покажется интересным и актуальным для его дальнейшего развития, так как считаем главным оказать высокую квалифицированную помощь, вернуть пациентам зрение и повысить их качество жизни.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. A. Ghaffariyeh, N. Honarposheh, A. Karkhaneh, R. Abudi, Z.I. Moroz, et al. Fyodorov-Zuev keratoprosthesis implantation: long-term results in patients with multiple failed corneal grafts // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2011. — Vol. 249. — P. 93-101.
2. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE et al. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the collaborative corneal transplantation studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology*. 1994;101:1536–1547.
3. Sangwan VS, Ramamurthy B, Shah U, Garg P, Sridhar MS, Rao GN. Outcome of corneal transplant rejection: a 10-year study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005;33:623–7.
4. Trigui A, Smaoui M, Masmoudi J, Mhiri W, Maatoug S, Feki J. Corneal graft rejection: donor and receiver implication. *J Fr Ophtalmol*. 2005;28:631–634.
5. Streilein JW. Immunobiology and immunopathology of corneal transplantation. *Chem Immunol*. 1999;73:186–206.
6. Борзенко С.А., Тонаева Х.Д., Онищенко Н.А., Комах Ю.А. Индукция локальной иммунной толерантности с помощью лимбальной сотрансплантации при кератопластике высокого риска (обзор литературы). *Офтальмохирургия*. 2011;2:74–80. [Borzenok, Kh.D. Tonaeva, N.A. Onischenko, Y.A. Komakh. Limbal co-transplantation in case of high risk keratoplasty as a method of local immune tolerance induction (review). *Ophthalmosurgery — Oftal'mokhirurgiya*. 2011;2:74–80. (In Russ.)].
7. Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В., Сускова В.С., Крашенинников М.Е., Никольская А.О., Великий Д.А. Роль систем врожденного и адаптивного иммунитета в развитии деструктивного иммунного ответа организма на аллотрансплантат. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010;12(3):112–120. [Artamonov S.D., Onishchenko N.A., Bashkina L.V., Suskova V.S., Krasheninnikov M.E., Nikol'skaya A.O., Velikiy D.A. [Role of innate and adaptive immunity for development of destructive immune response of organism on allograft. *Russian Journal of Transplantology and*

- Artificial Organs — Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2010;12(3):112–120. (In Russ.]. DOI:10.15825/1995-1191-2010-3-112-120
8. Deng SX, Borderie V, Chan CC, Dana R, Figueiredo FC, Gomes JAP, Pellegrini G, Shimmura S, Kruse FE; and The International Limbal Stem Cell Deficiency Working Group. Global Consensus on Definition, Classification, Diagnosis, and Staging of Limbal Stem Cell Deficiency. *Cornea*. 2019 Mar;38(3):364-375. doi: 10.1097/ICO.0000000000001820.
 9. Thoft R.A., Friend J. The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. — 1983. — Vol. 24, No 10. — P. 1442-1443.]
 10. Haagdoorns M, Van Acker SI, Van Gerwen V, et al. Limbal stem cell deficiency: current treatment options and emerging therapies. *Stem Cells Int*. 2016;2016:9798374
 11. Ramírez BE, Victoria DA, Murillo GM, Herreras JM, Calonge M. In vivo confocal microscopy assessment of the corneoscleral limbal stem cell niche before and after biopsy for cultivated limbal epithelial transplantation to restore corneal epithelium. *Histol Histopathol*. 2015;30(2):183-192.]
 12. Massie I, Dziasko M, Kureshi A, et al. Advanced imaging and tissue engineering of the human limbal epithelial stem cell niche. *Methods Mol Biol*. 2015;1235:179-202.
 13. Prabhasawat P, C. Chirapapaisan, P. Ngowyutagon, efficacy and outcome of simple limbal epithelial transplantation for limbal stem cell deficiency verified by epithelial phenotypes integrated with clinical evaluation. *The Ocular Surface* 22 (2021) 27–37.
 14. Haagdoorns M, Van Acker SI, Van Gerwen V, Ni Dhubhghaill S, Koppen C, Tassignon MJ, et al. Limbal stem cell deficiency: current treatment options and emerging therapies. *Stem Cell Int* 2016;2016:9798374. <https://doi.org/10.1155/2016/9798374>.
 15. Espana E, Di Pascuale M, Grueterich M. et al. Keratolimbal allograft in corneal reconstruction. *Eye* 2004;18:406-17
 16. Chan C, Holland E. Several surgical approaches available for patients with limbal stem cell deficiency. *Ocular Surgery News U.S. edition* (2013)
 17. Baylis O, Figueiredo F, Henein C, Lako M, Ahmad S. 13 years of cultured limbal epithelial cell therapy: a review of the outcomes. *J Cell Biochem* 2011;112: 993–1002. <https://doi.org/10.1002/jcb.23028>.
 18. Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G. Limbal stem- cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med* 2010; 363:147–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905955>.
 19. Sangwan VS, BasuS, Vemuganti GK, Sejpa IK, Subramaniam SV, Bandyopadhyay S, et al. Clinical outcomes of xeno-free autologous cultivated limbal epithelial transplantation: a 10-year study. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1525–9. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300352>.
 20. Prabhasawat P, Ekpo P, Uiprasertkul M, Chotikavanich S, Tesavibul N. Efficacy of cultivated corneal epithelial stem cells for ocular surface reconstruction. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:1483–92. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S33951>.
 21. Sejjal K, Ali MH, Maddileti S, Basu S, Ramappa M, Kekunnaya R, et al. Cultivated limbal epithelial transplantation in children with ocular surface burns. *JAMA*
 22. Virender S Sangwan, Sayan Basu, Sheila MacNeil, Dorairajan Balasubramanian Simple limbal epithelial transplantation (SLET): a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol*. 2012 Jul;96(7):931-4. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301164.Epub 2012 Feb 10.
 23. Sayan Basu, Shraddha P Sureka, Swapna S Shanbhag, Abhinav R Kethiri, Vivek Singh, Virender S Sangwan. Simple Limbal Epithelial Transplantation: Long-Term Clinical

- Outcomes in 125 Cases of Unilateral Chronic Ocular Surface Burns. *Ophthalmology* 2016 May;123(5):1000-10. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.042.
24. S. Basu, S.P. Sureka, S.S. Shanbhag et al. Simple Limbal Epithelial Transplantation: Long-Term Clinical Outcomes in 125 Cases of Unilateral Chronic Ocular Surface Burns. Volume 123, issue 5, 2016, p 1000-1010. <https://doi.org/10.1016/J.ОПНТНА.2015.12.042>].
 25. Boris E Malyugin, Maxim Y Gerasimov, Sergey A Borzenok. Glueless Simple Limbal Epithelial Transplantation: The Report of the First 2 Cases. *Cornea*. 2020 Dec;39(12):1588-1591. doi: 10.1097/ICO.0000000000002467.
 26. Basu S, Sureka SP, Shanbhag SS, Kethiri AR, Singh V, Sangwan VS. Simple Limbal Epithelial Transplantation: Long-Term Clinical Outcomes in 125 Cases of Unilateral Chronic Ocular Surface Burns. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1000-1010.
 27. Vazirani J, Ali MH, Sharma N, et al. Autologous simple limbal epithelial transplantation for unilateral limbal stem cell deficiency: multicentre results. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(10):1416-1420.
 28. Sangwan VS, Basu S, Vemuganti GK, et al. Clinical outcomes of xeno-free autologous cultivated limbal epithelial transplantation: a 10-year study. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(11):1525-1529.
 29. Телемедицина: нормативно-правовое обеспечение, реалии и перспективы применения в отечественном здравоохранении / Д. В. Мелик-Гусейнов, Л. А. Ходырева, П. Турзин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. — 2019. — № 1. — С. 4-11. — DOI 10.29188/2222-8543-2019-11-1-4-10. — EDN TADPAV

«БИОТРЕК»

Организация: ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

Проектная команда: Каменских Е.М.¹, Федорова О.С.², Удудт Е.В.³, Бирулина Ю.Г.⁴, Чубакова К.А.⁵, Казаков С.Д.⁶, Бахарева Ю.О.⁷, Рязанцева У.В.⁸

- 1. Руководитель научно-образовательной лаборатории Живая лаборатория популяционных исследований*
- 2. Доктор медицинских наук, проректор по научной работе и последипломной подготовке, заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России*
- 3. Заведующий ЦНИЛ доктор медицинских наук, профессор РАН*
- 4. Канд. биол. наук, доцент, кафедра биофизики и функциональной диагностики*
- 5. Лаборант-исследователь Живая лаборатория популяционных исследований*
- 6. Ассистент Живая лаборатория популяционных исследований*
- 7. К.м.н., ассистент кафедры анатомии человека с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России*
- 8. Аналитик ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России*

ВВЕДЕНИЕ

Биобанкирование является относительно новой отраслью биомедицины, выделившейся только в 90-х годах прошлого века, что связано с развитием технологического прогресса, и потребности интеграции фундаментальной науки и клинической практики. Создание крупных биоресурсных коллекций прослеживается с XVII века, однако, современные биобанки сильно отличаются от музейных коллекций, которые считаются прообразами коллекций биологического материала. Журнал Time включил биобанки в число «10 идей, меняющих мир» еще в 2009 году, подчеркнув биобанки как возможность для ученых и ученых получать знания из тысяч образцов [1]family history, lifestyle, genetic information. Начиная с онкологической патологии, где хранение биоматериалов, полученных от пациентов было наиболее распространено, биобанки были связаны с амбициозной возможностью скрининга и лечения любого заболевания в перспективе [1]family history, lifestyle, genetic information. В течение последнего десятилетия область биобанкирования параллельно и быстро развивалась с появлением прецизионной медицины [1]family history, lifestyle, genetic information. Решающая роль биобанкирования исследований в персонализированной медицине также обсуждалась в статье Forbes, посвященной текущей эволюции биобанков от обычного сбора тканей и крови, нуклеиновых кислот, образцов микробиома и стволовых клеток к виртуальным биобанкам, в связи с чем актуальным стал вопрос о наличии поддержки для обеспечения непрерывного быстрого развитие биобанкирования [1]family history, lifestyle, genetic information.

Глобальный рынок биобанкирования оценивался примерно в 2,08 млрд долларов США в 2019 году, а до 2027 года ожидается рост рынка более чем на 23,7% [2]. Важные факторы, способствующие росту мировой индустрии биобанкирования, включают расширенную финансовую поддержку со стороны частных и государственных организаций [2]. Кроме того, повышение заболеваемости и распространенности хронических неинфекционных заболеваний стимулирует рост спроса на проведение новых поисковых и фундаментальных иссле-

дований в области биомедицины. Однако, в области биобанкирование остается относительно новой и развивающейся отраслью, и требует дальнейшего изучения.

Согласно определению Международного общества биологических и экологических репозиторий (International Society for Biological and Environmental Repositories, ISBER) биобанк — это официально сформированное физически существующее или виртуальное учреждение, которое может получать, обрабатывать, хранить и/или распространять образцы и/или пробы, а также ассоциированные с ними данные для применения в настоящий момент или в будущем [3]. Это определение отражает основные функции биобанкирования, которые включают в себя преаналитические этапы любого биомедицинского исследования, в котором предполагается работа с биологическим материалом. Больше внимание в научных исследованиях уделяется аналитическому этапу, так как именно по его результатам становится возможно судить о подтверждении или отклонении научной гипотезы. В связи с чем, первоначальной работе с биообразцами не уделялось пристального внимания, что отражается в неполном описании работы с биоматериалами в научных публикациях или даже его отсутствии и последующей невозможности сопоставить результаты аналогичных работ [4] biobanks have grown from simple biological sample repositories to complex and dynamic units belonging to large infrastructure networks, such as the Pan-European Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI). Это противоречит принципам Открытой науки [5], FAIR [6] и FAIR Health [7] Accessibility, Interoperability, and Reusability, а также затормаживает развитие биотехнологического знания, выполнения крупных мультицентровых исследований.

Терминология биобанкирования зачастую некорректно применяется к любой коллекции биологических материалов человека независимо от соблюдения требований, связанных с этическими и юридическими вопросами или стандартизацией различных процессов, связанных с сбором образцов [1] family history, lifestyle, genetic information. Зачастую в исследованиях, к которым не применяются рекомендации в отношении биобанкирования, биоматериал собирается в рамках одного научного проекта для проверки одной научной гипотезы, а любые излишки либо утилизируются, либо хранятся до того момента, пока не придут в негодность, после чего утилизируются. Это связано с тем, что могли быть нарушены требования на любом этапе работы с биоматериалом, что могло привести к ускоренной порче образцов, а также низкой степени аннотированности данных, которые обязательно должны сопровождать любую коллекцию. Это делает непригодным использование образцов в дальнейшем, так как отсутствие данных о субъектах делает бессмысленным проведение аналитического этапа. Игнорирование же этих требований может привести к прецеденту фальсификации результатов научного исследования.

Создание биобанков в России и мире, а также ассоциаций специалистов в области биобанкирования существенно снизило описываемые выше риски. С привлечением ресурсов одного из крупнейших биобанков мира UK Biobank были проведены исследования с охватом популяции в сотни тысяч человек, так как уже к 2018 г в его коллекции было накоплено более 500 тыс. образцов, содержащих в том числе и генетический материал, для проведения омиксных исследований [8]. Создание в России в 2018 г Национальной ассоциации биобанков и специалистов по биобанкированию (НАСБИО) также сыграло важную роль в развитии отрасли. Уже успешно проводятся национальные исследования с привлечением ресурсов биобанков в России, с охватом больших популяций, а накопленные биоматериалы используются для проверки новых научных гипотез [9].

Преаналитический этап включает в себя сбор, транспортировку, пробоподготовку и хранение образцов биологического материала. Важно отметить, что специалисты биобанков непосредственно участвуют только в двух последних этапах, так как они осуществляются на базе биобанка. В некоторых случаях даже этап пробоподготовки может осуществляться до попадания биоматериала в биобанк. В случае клинических исследований ответственность

за первые этапы ложится на медицинских работников, которые непосредственно работают с пациентами на клинических базах. В связи с этим важным является внедрение практик биобанкирования в клинические центры, так как роль всех преаналитических этапов равнозначна в отношении качества получаемых результатов, как и последний этап хранения.

Создание новых методов, в том числе высокоточных омиксных технологий повышает значение качества биологического материала, что также повышает значимость биобанкирования для развития прецизионной медицины [4]biobanks have grown from simple biological sample repositories to complex and dynamic units belonging to large infrastructure networks, such as the Pan-European Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI). Также большую роль в накоплении биоресурсных коллекций играет пандемия COVID-19, когда из-за санитарных ограничений снижается возможность инициации клинических этапов научных исследований [1]family history, lifestyle, genetic information.

Проект «Биотрек» направлен на создание системы инициации и сбора биоресурсных коллекций для медицинских работников. Данный проект поможет создать интегративную преемственность между реальной клинической практикой и фундаментальной наукой. Именно на примере прослеживания цепочки любого научного проекта с учетом разработки научной гипотезы, определения ресурсной базы, кадрового состава, преаналитического и аналитического этапов, с последующим обсуждением и применением полученного научного знания для новых открытий подчеркивается роль участника каждого этапа, особенно практическая часть, связанная как с клинической, так и лабораторной работой.

О ПРОЕКТЕ

В рамках проекта планируется разработка системы инициации и проведения сбора биоресурсных коллекций на базе Исследовательского биобанка СибГМУ (далее — Биобанк). В настоящий момент в Биобанке разработана и налажена система работы преаналитических этапов процессинга и хранения биоматериала. Однако, этапы сбора и транспортировки возлагаются на Исследователей, которые работают с субъектами и получают необходимые материалы, включая как биоматериал, так и анамнестические, и демографические данные субъектов, которые становятся залогом успешного аннотирования биоресурсной коллекции.

ЦЕЛЬ

Целью проекта является разработка системы инициации, сопровождения и последующего использования биоресурсных коллекций на клиническом этапе.

ЗАДАЧИ

1. Создание прозрачной системы разработки плана сбора биоресурсной коллекции под задачи научного проекта с соблюдением требований FAIR Health и BRISQ [7,10] Accessibility, Interoperability, and Reusability;
2. Обучение специалистов лучшим международным и отечественным практикам создания биоресурсных коллекций;
3. Инициация сбора биоресурсных коллекций;
4. Изучение рынка для поиска потенциальных заинтересованных лиц для масштабирования проекта;
5. Создание открытой системы для распределенного использования ресурсов собранных биоресурсных коллекций.

В рамках проекта «Биотрек», будут разработаны механизмы, позволяющие клиницистам инициировать сбор биоресурсных коллекций с учетом требований к материальному обеспечению и нормативной документации. Будут разработаны документы и рекомендации, позволяющие соблюдать необходимые этические требования, при получении биоматериала от участников исследований с последующим биобанкированием и использованием в других научных проектах. Будут проведены обучающие семинары, разработана обучающая программа для обучающихся и сотрудников, освещающие необходимость и проведение биобанкирования в современных биомедицинских исследованиях. Дополнительно будет освещен вопрос планирования клинических исследований с учетом требований молекулярной эпидемиологии и прецизионной медицины, важным инструментом которых как раз является биобанкирование.

Важно отметить, что на базе СибГМУ создан Биобанк, материальные ресурсы которого позволяют осуществить данный проект, так как в отношении этапов процессинга и хранения разработаны стандартные операционные процедуры. Но в связи с тем, что этапы сбора и транспортировки выполняются клиницистами, то повышение компетенций и введение новых алгоритмов работы практикующих врачей позволит формировать качественные биоресурсные коллекции, которые лягут в основу получения новых фундаментальных и прикладных медицинских знаний.

ЭТАПЫ ВЫПОЛНЕНИЯ

Разработка ДПО «Основы клинической эпидемиологии»

На базе НОЛ ЖЛПИ была разработана и запущена программа дополнительного профессионального образования «Основы клинической эпидемиологии» (Рисунок 1). Цель реализации программы заключается в углубленном изучении теоретических вопросов и овладении практическими умениями и навыками планирования и проведения биомедицинских исследований, а также критического анализа научной медицинской литературы, обеспечивающей совершенствование профессиональных компетенций специалистов с высшим медицинским образованием в рамках имеющейся квалификации.

Данная программа направлена на повышение навыков медицинских специалистов и молодых ученых в выборе дизайнов клинических исследований, разработки плана исследования с учетом необходимости доказательства или опровержения состоятельности научной гипотезы. Проработка этих компетенций позволяет исследователям подойти к преаналитическому этапу работ с тщательно разработанным планом выполнения практических работ биомедицинского исследования.

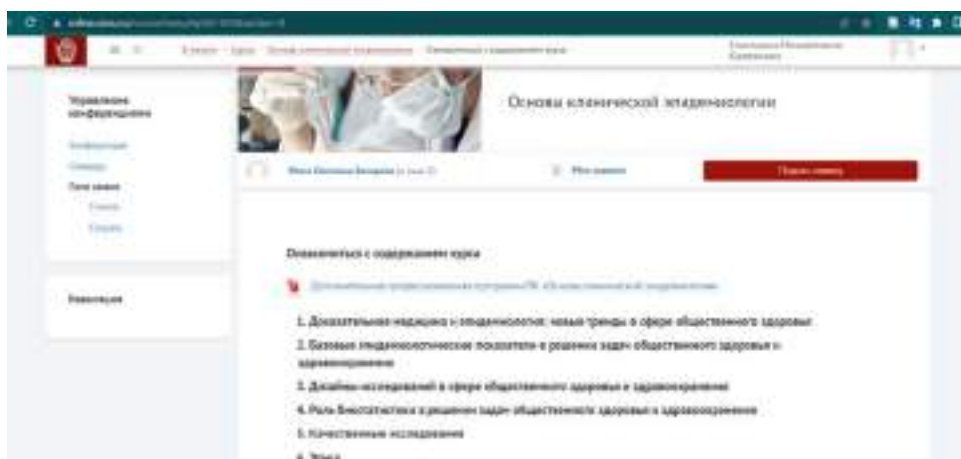


Рисунок 1 — ДПО «Основы клинической эпидемиологии», дистанционный курс, 36 ак. ч

Разработка ДПО «Основы биобанкирования»

На базе НОЛ ЖЛПИ была разработана и запущена программа дополнительного профессионального образования «Основы биобанкирования» (Рисунок 2). Цель реализации программы заключается в углубленном изучении теоретических вопросов и овладении практическими умениями и навыками инициации создания и наполнения биоресурсных коллекций для планирования клинической деятельности и научных биомедицинских исследований, навыками работы с сопроводительной документацией и координации деятельности персонала, находящегося в подчинении, для обеспечения совершенствования профессиональных компетенций специалистов с высшим медицинским образованием в рамках имеющейся квалификации.



Рисунок 2 — ДПО «Основы биобанкирования», дистанционный курс, 36 ак ч

Разработка рекомендаций для исследователей в области клинической медицины

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России)

Научно-образовательная лаборатория «Клиническая лабораторная диагностика»

Методические рекомендации по биобанкингу для врачей клинических специальностей и исследователей

2. Сбор биоматериала

Кровь

Дорожка для хранения: кровь собранная антикоагулянтами (3–12 ч холода), после процедуры гемодиализа: кровь антикоагулянтами (срок не ограничен).

При сборе крови необходимо учитывать анатомический или исследователя (требуется рисунок крови или оградительная фольга) и использовать аппаратуры с женобидными колбами стабилизатора или реактивов. Согласно национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 8710-2011 при взятии крови опечатывать на крышке крышки (рисунок 1).

- Красной – для получения сыворотки (пробирка с антикоагулянт сепарационной пробирки).
- Фиолетовой – для хранения плазмы (пробирка с антикоагулянт сепарационной пробирки с EDTA).
- Зеленой – для плазмы (пробирка с гепарином).
- Желтой – плазма (собирается в пластиковые контейнеры при центрифугировании пробирок с антикоагулянт сепарационной пробирки, охлаждается на льду).
- Голубой – плазма (концентрация пробирка с раствором цитрата натрия).
- Серой – вращающаяся сепарационная пробирка в плазме сыворотка с антикоагулянт и стабилизатором плазмы).
- Розовой – отделение группы крови, проведение перекрестной пробы для парентерального (пробирка без пробирки).
- Черной – антикоагулянт СДВ (пробирка с сепарационной пробиркой сепарационной).



Рисунок 1. Вспомогательная различной цветовой маркировки

www.msklab.ru, www.msklab.ru, www.msklab.ru, www.msklab.ru, www.msklab.ru, www.msklab.ru, www.msklab.ru, www.msklab.ru, www.msklab.ru, www.msklab.ru

Рисунок 3 — Методические рекомендации по биобанкингу для врачей клинических специальностей и исследователей

В настоящее время процессы биобанкирования не освещаются при подготовке клинических специалистов, которые осуществляют работу с пациентами, на этапе обучения в университете как на специалитете, так и в ординатуре. Непрозрачные процессы, даже при разработке необходимых СОПов, требуют от клиницистов дополнительного времени при разработке части протокола, которая требует коллаборации с Биобанками. В связи с этим необходимо создать механизмы, повышающие эффективность вовлечения врачей реальной клинической практики в биомедицинскую науку для повышения результативности исследований и расширения компетенций врачебного научного сообщества.

Для специалистов, для которых изучение курсов является слишком трудоемким, либо курсы были изучены ранее, и необходимо в работе использовать краткие практические рекомендации, были разработаны методические материалы (Рисунок 3).

В данных методических рекомендациях представлена краткая выжимка для клинических специалистов, которая включает такие разделы как выбор вида биоматериала под задачи исследования, сбор биоматериала (особенности выбора контейнеров, условия для субъектов и т.д.), создание и соблюдение условий транспортировки биоматериала (особенности температурного режима и временных интервалов), предобработка (центрифугирование, аликвотирование, расчёт минимального количества аликвот), особенности разных режимов хранения биоматериалов, выбор необходимого расходного оборудования (криопластик), стандарты обмена данными в биобанкировании (необходимость разметки данных с учетом мировых стандартов повышения уровня аннотированности образцов).

Разработка презентационных материалов для медицинских специалистов

Для обучающихся и сотрудников СибГМУ проводятся научно-образовательные лекции, направленные на популяризацию методов биобанкирования среди молодых ученых, врачей и исследователей. Лекции проводятся в качестве самостоятельных мероприятий или в качестве сателлитных мероприятий всероссийских конференций (Рисунок 4).

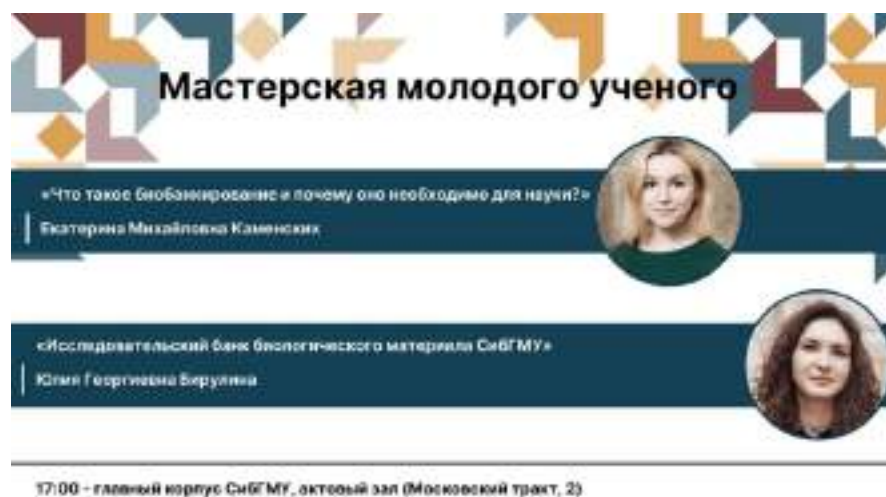


Рисунок 4 — Сателлитное мероприятие в рамках 81-ой Всероссийской с международным участием студенческой научной конференции им. Н.И. Пирогова

Также были разработаны графические материалы, упрощающие работу Исследователей по сотрудничеству с Биобанком (Рисунок 5):



Рисунок 5 — Инфографика по сотрудничеству исследователей с Биобанком СибГМУ

Сбор биоресурсных коллекций

С учетом того, что создание биоресурсных коллекций требует высоких материальных затрат, которые включают не само оборудование для пробоподготовки и хранения, но также и расходные материалы, например, контейнеры для сбора, транспортировочные сумки и хладагенты, криопробирки и криобоксы, в СибГМУ был проведен конкурс, направленный на создание биоресурсных коллекций SibMed.Bio. В конкурсе оценивалась не только, планируемая к сбору, коллекция, но и научные гипотезы, которые могли быть оценены на ее основе. В рамках данного конкурса в 2022 году было поддержано 3 заявки (Рисунок 6):

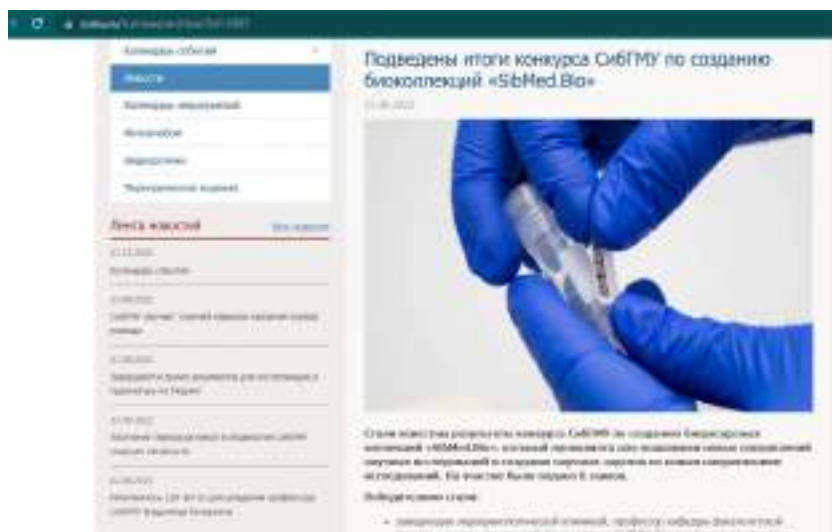


Рисунок 6 — Объявление итогов конкурса SibMed.Bio

Разработка макетов форм для получения добровольного информированного согласия субъектов исследований

Чрезвычайно важными являются этические вопросы в области биобанкирования [11]. Согласно принципам доказательной медицины и надлежащей клинической практики, субъект любого клинического исследования должен дать добровольное информированное согласие. Такие этапы биобанкирования, как сбор, транспортировка и пробоподготовка редко вызывают у участников исследования дополнительные вопросы. В этапе сбора субъект участвует непосредственно, и может полностью проконтролировать процесс, отказаться на любом этапе, отзывав информированное согласие. Этап хранения и возможного распространения образцов в дальнейшем должен оговариваться с участниками исследования до момента включения субъекта в клиническое исследование. Согласно данным литературы и накопленного опыта пациенты хотят знать для каких целей будет использоваться их биоматериал — более негативно они относятся к генетическим исследованиям, считая, что таким образом будет нарушена их конфиденциальность. Также пациенты хотят знать в течение какого времени их образцы будут храниться и будут ли они иметь возможность отозвать свое информированное согласие на долгосрочное хранение биообразцов. Вся эта информация должна отражаться в информационном листке пациентов и информированном согласии. Спорные вопросы должны решаться Этическими комитетами для повышения безопасности как пациентов, так и самих исследователей.

В связи с многообразием дизайнов проводимых биомедицинских исследований были выделены типы информированных согласий: узкое, широкое и динамическое. Для исследователей СибГМУ были разработаны макеты информированных согласий с учетом возможности потребностей, возникающих в исследовании, затрагивающих биобанкирование (рисунок 7):

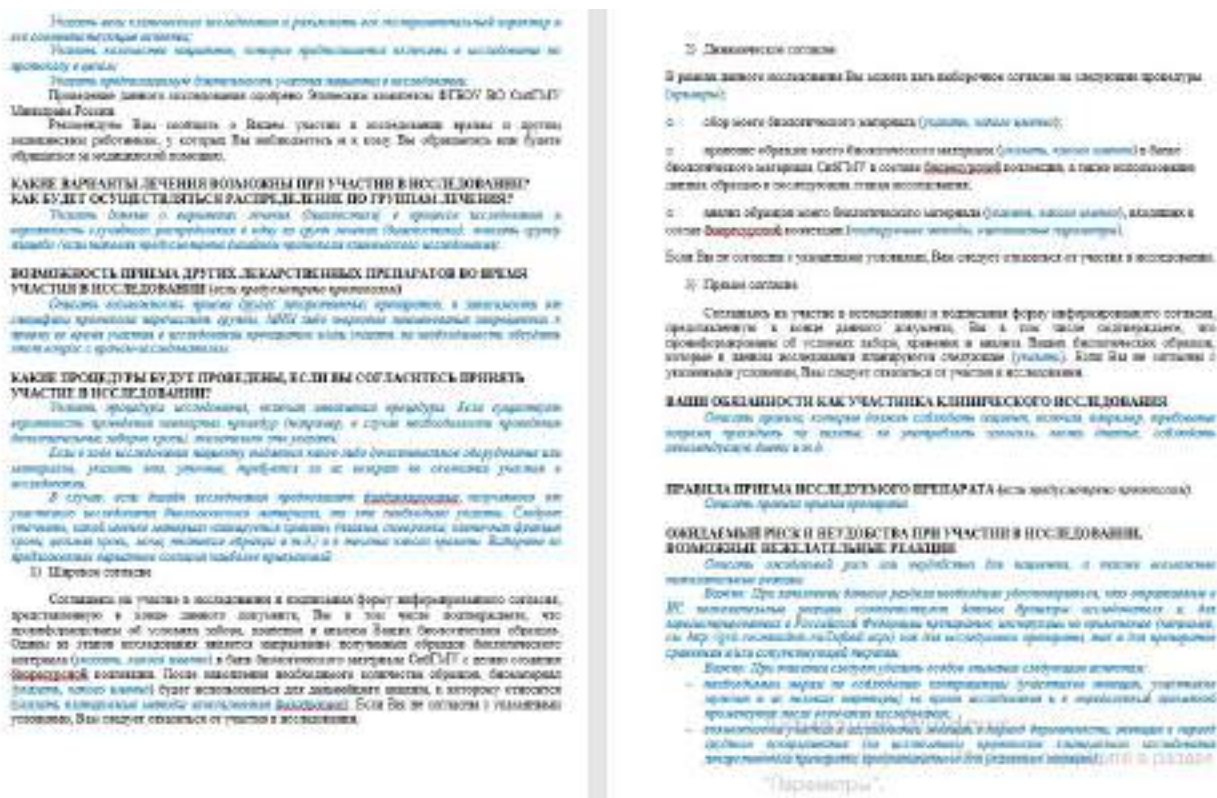


Рисунок 7 — скриншот макета информированного согласия для субъектов клинических исследований СибГМУ

Проведения социологического исследования оценки мотивации пациентов и медицинских работников для участия в исследованиях с этапами биобанкирования

Функционирование любого биобанка требует постоянного вовлечения в работу большого количества доноров и формирования общественного доверия к врачам и научно-исследовательским институтам. По этой причине крайне важно знать отношение населения к биобанкам и факторы, влияющие на готовность респондентов становиться донорами биологического материала[12]. Биообразцы могут быть предоставлены в биобанк непосредственно добровольцами или клиникой, так, например, биообразцы собираются в ходе диагностических исследований или хирургических операций. На пути к получению согласия на хранение и последующее использование биоматериала существуют проблемы низкой осведомленности населения о биобанкировании, низкого уровня доверия к медицинским работникам и, как следствие, отсутствие мотивации, что может стать серьезным ограничением на пути развития науки и внедрения методов прецизионной медицины. В связи с этим планируется проведение социологического исследования оценка мотивации к сотрудничеству пациентов и медицинских работников с биобанками в России. В рамках данной работы будут выделены как факторы риска, снижающие вовлеченность пациентов к участию в исследованиях, так и факторы, повышающие мотивацию.

По итогам проведенного исследования планируется разработка практических рекомендаций для исследователей в области биобанкирования по взаимодействию с донорами и субъектами биомедицинских проектов.

Подготовка научных публикаций в области биобанкирования

В рамках данного проекта планируется подготовка оригинальных и обзорных статей в области биобанкирования. Это позволит систематизировать накопленный мировой и национальный опыт, а также будет являться методом научной коммуникации, вовлекая новых специалистов в данную проблему. Важно отметить, что помимо того, что биобанкирование давно выделилось в отдельную область знания, оно также является универсальным методом проведения исследований. И в частных областях биомедицины есть своя специфика, которая требует детального изучения именно со стороны специалистов, работающих в определенной предметной области. В этой связи была запланирована подготовка следующих полнотекстовых научных публикаций:

- Обзор методов обучения биобанкированию в мире и в России;
- Технологии биобанкирования у пациентов эндокринологического профиля;
- Опыт применения технологий биобанкирования при работе с пациентами с рассеянным склерозом.

ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Для успешного выполнения проекта были запланированы следующие показатели эффективности:

Таблица 1 — Показатели эффективности проекта «Биотрек» 2022-2023 гг.

№	Наименование показателя	Единица измерения	Факт. значение на начало реализации проекта	Целевые значения показателя*	
				2022	2023
1	ДПО «Основы клинической эпидемиологии»	Количество обученных	0	110	200
2	ДПО «Основы биобанкирования»	Количество обученных	0	110	200
3	Разработаны рекомендации для исследователей в области клинической медицины;	шт.	0	1	1
4	Разработаны презентационные материалы по системе сбора биоресурсных коллекций в СибГМУ (инфографики презентации, обучающие видео и тд)	шт.	0	2	5
5	Начат сбор биоресурсных коллекций	шт.	0	3	5
6	Разработаны различные формы информированных согласий для сбора биоресурсных коллекций	шт	0	3	3
7	Подготовлены научные публикации по направлению биобанкирования в клинических исследованиях	шт	0	1	3

РИСКИ ПРОЕКТА

Таблица 5 — Оценка рисков проекта и мероприятия по их управлению

№	Риск краткое описание рискового события	Значимость (S)	Вероятность возникновения (P)	Обнаружение опасности (D)	Оценка риска в баллах (C)* $C = S \times P \times D$	Мероприятия по управлению рисками /уменьшению риска	Срок выполнения	Ответственный
	Кадровый дефицит вследствие перехода обученных сотрудников на другую работу или отсутствие компетенций у новых привлеченных сотрудников	9	6	1	54	Обучение всех сотрудников, привлеченных к выполнению проекта, соответствующим компетенциям. Возможность передачи работ при смене места работы сотрудника.	При необходимости	Каменских Е.М.

№	Риск краткое описание рискового события	Значимость (S)	Вероятность возникновения (P)	Обнаружение опасности (D)	Оценка риска в баллах (C)* C= S x P x D	Мероприятия по управлению рисками /уменьшению риска	Срок выполнения	Ответственный
	Отсутствие материальной базы для осуществления сбора биоресурсных коллекций	10	4	1	40	Освещение в обучении вопросов планирования распределения ресурсов для сбора биоресурсных коллекций с учетом расходных материалов и амортизации, закладываемой на транспортировку	Текущее	Каменских Е.М.
	Трудность коллаборации подразделений на функциональной основе	5	4	4	80	Распределение ответственности при постановке задач для всех участников проекта и привлекаемых Исследователей.	При необходимости	Федорова О.С.
	Низкая мотивация Исследователей в повышении трудоемкости работы для соответствия мировым стандартам науки.	7	4	3	84	Использование практических примеров из реальной клинической практики и больших научных проектов по технологиям биобанкирования в процессе обучения Исследователей.	Текущее	Каменских Е.М.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по итогам выполнения проекта «Биотрек» ожидается, что будут:

1. Разработана система обучения навыкам сбора биоресурсных коллекций;
2. Инициировано новое направление научного развития на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;
3. Повышено качество проводимых научно-исследовательских работ;
4. Привлечены частные организации и заказчики к выполнению научных проектов;
5. Создан хаб для преаналитического этапа биомедицинских исследований Сибирского Федерального округа;
6. Получены новые научные знания в отношении биобанкирования и его применения в частных областях биомедицины;
7. Создан задел для инициации новых научных проектов по результатам предыдущих проектов согласно стандартам Открытой науки и FAIR Health.

Эффекты, ожидаемые на национальном уровне:

1. Повышение и внедрение стандартов создания и поддержания биоресурсных коллекций;
2. Получение новых знаний для внедрения в национальные практики биобанкирования;
3. Иницируются научно-технологические проекты, позволяющие получить новое научное знание для развития здоровые сберегающих технологий;
4. Повышение интеграции между реальной клинической практикой и фундаментальной наукой;
5. Привлечение частных инвесторов в область фундаментальной медицины.

Ранее настоящий проект был поддержан на форуме «Сильные идеи для нового времени» и вошел в топ-1000 лучших проектов среди 14,5 тыс. проектов России (Рисунок 8):



Рисунок 8 — Рекомендательное письмо проекта «Биотрек» по итогам форума «Сильные идеи для нового времени»

В данном проекте предлагаются шаги по решению проблем биобанкирования, которые также обсуждаются на заседаниях НАСБИО [13]. При успешном выполнении проекта возможно их масштабирование в другие организации и регионы. Систематическая работа на преаналитических этапах сбора и транспортировки создания биоресурсных коллекций позволит ускорить процесс проверки научных гипотез с 5-10 лет, которые выделяются на проведение проспективных клинических исследований до 2-3 мес., необходимых для выделения необходимой выборки, разработки протокола и проведения аналитического этапа.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Annaratone L. et al. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients // *Virchows Arch.* 2021. Vol. 479, № 2. P. 233–246.
2. Biobanking Market Size with Growth Opportunities, Top Countries Data, Future Trends and Share with Revenue Forecast 2022-2031 [Electronic resource] // *MarketWatch*. URL: <https://www.marketwatch.com/press-release/biobanking-market-size-with->

- growth-opportunities-top-countries-data-future-trends-and-share-with-revenue-forecast-2022-2031-2022-08-01 (accessed: 23.08.2022).
3. ISBER [Electronic resource]. URL: <https://isber.org> (accessed: 23.08.2022).
 4. Coppola L. et al. Biobanking in health care: evolution and future directions // *J. Transl. Med.* 2019. Vol. 17, № 1. P. 172.
 5. Sanjana N.E. Voices of the new generation: open science is good for science (and for you) // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2021. Vol. 22, № 11. P. 709.
 6. Wilkinson M.D. et al. Addendum: The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship: 1 // *Sci. Data.* 2019. Vol. 6, № 1. P. 6.
 7. Holub P. et al. Enhancing Reuse of Data and Biological Material in Medical Research: From FAIR to FAIR-Health: 2 // *Biopreservation Biobanking.* 2018. Vol. 16, № 2. P. 97–105.
 8. Rusk N. The UK Biobank // *Nat. Methods.* 2018. Vol. 15, № 12. P. 1001.
 9. Скирко О.П. et al. Срок хранения образцов цельной крови в биобанке и выход выделенной из нее дезоксирибонуклеиновой кислоты при проведении генетических исследований: 6 // *Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика.* 2020. Vol. 19, № 6. P. 2726.
 10. Sivakova O.V. et al. International rules for description of biospecimens are an important factor in improving the quality of researches // *Profil. Meditsina.* 2019. Vol. 22, № 6. P. 95.
 11. Bromley E., Khodyakov D. The value of consent for biobanking // *Nat. Hum. Behav.* 2021. Vol. 5, № 9. P. 1125–1126.
 12. Domaradzki J., Pawlikowski J. Public Attitudes toward Biobanking of Human Biological Material for Research Purposes: A Literature Review // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019. Vol. 16, № 12. P. 2209.
 13. Научные заседания НАСБИО — НАСБИО. Копирование материалов сайта без указания ссылки на оригинал запрещено [Electronic resource]. URL: <http://nasbio.ru/nauchnye-zasedaniya-nasbio> (accessed: 24.08.2022).
 14. Ушаков, И. Б. Рискометрия в медико-биологических исследованиях / И. Б. Ушаков, П. С. Турзин, Б. И. Давыдов // *Гигиена и санитария.* — 2002. — № 6. — С. 16-18. — EDN LQEXQS.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

Организация: ФГБОУ ВО Спхфу Минздрава России

Проектная команда: Касымов И.Д.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире, несмотря на повсеместную автоматизацию производственных процессов и замену ручного труда трудом машинным, по-прежнему сохраняются такие сферы деятельности человека, где необходимо регулярное длительное использование физической силы. Постоянные избыточные физические нагрузки негативно сказываются на состоянии организма человека. Препараты таких фармакотерапевтических групп, как актопротекторы и адаптогены, предназначены для применения в различных сферах человеческой деятельности, где необходимо длительное применение физической силы или выносливости, например, в профессиональном спорте, при спасательных операциях, при выполнении иного тяжелого физического труда и т.д. Использование адаптогенов и актопротекторов позволяет ускорить процессы восстановления между нагрузками, обеспечить стимуляцию процессов клеточного дыхания и высокую сократительную способность мышечных волокон. Пациенту становится легче адаптироваться к повышенным нагрузкам, минимизируются возможные эффекты повышенной усталости и перетренированности, а иногда возможно некоторое повышение собственных физических показателей [1-4].

Этилтиобензимидазола фумарат (ЭТБИФ) — новая активная фармацевтическая субстанция, которая была синтезирована на кафедре органической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Предварительные фармакологические исследования подтверждают наличие у неё актопротекторного и адаптогенного действия [5-7], при этом в некоторых случаях оказываемый терапевтический эффект превосходит ближайшие аналоги, а потому разработка лекарственного препарата на её основе является актуальной и перспективной.

Значительный терапевтический эффект этилтиобензимидазола фумарата достигается при курсовом применении, поэтому выбор лекарственной формы, помимо физико-химических свойств самой субстанции, должен учитывать комплаентность. Одним из факторов повышения приверженности пациента лечению можно считать удобство приёма препарата, и с этой точки зрения оптимальным выбором является лекарственная форма орально диспергируемых таблеток (ОДТ). Это таблетки, которые сразу же после помещения в ротовую полость полностью распадаются в течение нескольких секунд без запивания водой. Это инновационная для современного рынка лекарственная форма, которая обладает всеми преимуществами классических таблеток, при этом превосходит их в удобстве приёма и транспортировки — для их приёма, как правило, даже не требуется наличие воды для запивания.

Таким образом, целью настоящей работы стала разработка состава и технологии изготовления орально диспергируемых таблеток этилтиобензимидазола фумарата.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

- Изучить технологические свойства новой субстанции этилтиобензимидазола фумарата (ЭТБИФ).

- Изучить актуальные подходы и технологии производства орально диспергируемых таблеток, выбрать технологию производства ОДТ ЭТБИФ.
- Разработать оптимальный состав лекарственного препарата, обосновав качественное и количественное содержание каждого компонента
- Подобрать оптимальные технологические параметры изготовления таблеток.
- Разработать спецификацию показателей качества к ОДТ ЭТБИФ.

ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ ЭТБИФ

Первым этапом фармацевтической разработки новых препаратов является изучение физико-химических и технологических свойств активной фармацевтической субстанции. Во-первых, это позволяет выявить критические характеристики субстанции, влияющие на её качество, определить критерии приемлемости качества субстанции, а также разработать спецификацию входного контроля. Во-вторых, физико-химические и технологические свойства субстанции во многом определяют выбор лекарственной формы будущего лекарственного препарата. В частности, если речь идёт о таблетках, очень важными являются такие свойства субстанции, как сыпучесть, размер частиц и фракционный состав, а также её прессуемость.

Сыпучесть определяет способность порошка свободно перемещаться из загрузочного бункера в матрицу таблеточного пресса. Плохая сыпучесть не позволит порошку равномерно заполнять матрицу, что создает проблемы с однородностью дозирования массы для таблетирования. Поэтому для промышленного производства необходимо обеспечить хорошую сыпучесть смеси. Сыпучесть субстанции зависит от размера частиц, их формы, фракционного состава и влажности, а потому эти показатели также стоит рассмотреть.

Фракционный состав, помимо сыпучести, может влиять на однородность распределения субстанции в массе для таблетирования: если размер частиц слишком разнороден, то масса для таблетирования под действием вибраций оборудования будет расслаиваться, таким образом обеспечить однородность состава таблеток не удастся.

Прессуемость субстанции определяет способность её частиц к образованию прочных структурированных систем, т.е. к когезии под действием давления. Порошки с плохой прессуемостью не могут образовывать прочных таблеток независимо от приложенного давления и требуют введения связующих веществ, использования гранулирования или иных технологических приёмов.

Далее в работе представлены результаты изучения технологических свойств субстанции этилтиобензимидазола в соответствии с методиками, описанными в Государственной фармакопее XIV издания.

Описание. Субстанция представляет собой белый с коричневым оттенком кристаллический порошок. Отдельные частицы едва различимы невооруженным глазом. На основании фармакологической оценки субстанции дозировка для разового приёма составляет 50 мг.

Степень сыпучести. Оценка сыпучести проводили по углу естественного откоса горки материала. В свободном состоянии угол откоса горки находился в пределах 60-70 градусов, из чего можно сделать вывод о крайне плохой сыпучести. Внешний вид полученной горки представлен на рисунке 1.

Определение насыпных характеристик. Насыпная плотность в свободном состоянии составила $\rho_0=0,463\pm 0,018$ г/мл, в уплотнённом $\rho_k=0,707\pm 0,022$ г/мл. По полученным данным определили индексы Хауснера и Карра — они составили 1,52 и 34,51 соответственно, из

чего можно сделать вывод об очень плохой текучести порошка и его очень плохой прессуемости.



Рисунок 1 — Внешний вид горки субстанции с естественным углом откоса

Растворимость. Определяли растворимость субстанции в воде. По результатам испытания субстанция мало или очень мало растворима в воде.

Размер частиц определяли методом микроскопии. Частицы имеют пластинчато-игольчатую форму, а их размер находится в пределах 100-200 мкм. Такие характеристики частиц порошка, как правило, негативно сказываются на его прессуемости. Внешний вид частиц субстанции ЭТБИФ под микроскопом представлен на рисунке 2:



Рисунок 2 — Внешний вид частиц под микроскопом (увел. x 100).

ПРЕССУЕМОСТЬ

Оценку прессуемости проводили следующим образом: из субстанции изготавливали таблетки массой 200 мг при давлениях в 20, 50 и 100 бар, после чего измеряли прочность полученных таблеток на раздавливание. Оказалось, что прочность модельных таблеток не зависит от давления прессования и составляет всего $14,9 \pm 3,2$ Н, из чего следует вывод об очень плохой прессуемости субстанции.

Все результаты определения технологических свойств субстанции представлены таблице 2.1.

Таблица 1. — Технологические характеристики субстанции ЭТБИФ

Показатель качества	Метод	Результат
Описание	Визуально Микроскопия	Белый с коричневым оттенком кристаллический порошок. Частицы пластинчато-игольчатые, едва различимы невооружённым глазом
Сыпучесть	ОФС «Степень сыпучести порошков», по углу откоса	Сыпучесть крайне плохая Угол наклона естественного откоса горки составил 60-70°
Размер частиц	Микроскопия	Размер находится в пределах 100-200 мкм
Растворимость	ОФС «Растворимость»	В воде — мало или очень мало растворимо
Насыпная плотность	ОФС «Степень сыпучести порошков»	В свободном состоянии $\rho_0 = 0,463 \pm 0,018$ г/мл
		В уплотненном состоянии $\rho_k = 0,707 \pm 0,022$ г/мл
		Индекс Хауснера $H = 1,52$ Индекс Карра $C = 34,51$
Прессуемость	Оценка прочности на раздавливание у модельных таблеток, полученных при разном давлении прессования	Очень плохая прессуемость. Модельные таблетки хрупкие, а их прочность не зависит от давления прессования

Из полученных результатов, представленных в таблице 2.1, можно сделать вывод о том, что исследуемая порошкообразная фармацевтической субстанции обладает плохой сыпучестью, электризуется и прилипает к поверхностям, мало растворима в воде и очень плохо прессуется. Для получения твердой лекарственной формы необходимо нивелировать эти свойства, сделать это можно за счёт введения соответствующих вспомогательных веществ, в частности за счёт свойств наполнителя.

ПОДХОДЫ К ПРОИЗВОДСТВУ ОДТ И ВЫБОР ТЕХНОЛОГИИ

На сегодняшний день разработано множество различных подходов к изготовлению орально диспергируемых таблеток [8-21]. В зависимости от технологии получения таблетки могут отличаться по форме, механической прочности, скорости распадаемости, стабильности, вкусу и вызываемым ощущениям во рту, профилю растворения и биодоступности. Некоторые технологии являются запатентованными и широко используются для контрактного производства обладателем патента.

Лиофилизация. Суть получения орально диспергируемых таблеток с использованием процесса лиофилизации заключается в следующем: из замороженного раствора (или суспензии), содержащего активную фармацевтическую субстанцию и вспомогательные вещества, разлитого в открытые блистерные ячейки, в процессе сушки полностью удаляется растворитель, в результате чего происходит образование таблетки с высокопористой структурой. Именно эта структура и обуславливает быструю распадаемость. В качестве растворителя, как правило, используют воду. Готовый раствор разливается непосредственно в блистеры, подвергается заморозке и лиофильной сушке, после чего блистеры с полученными таблетками заклеиваются отслаиваемой плёнкой [19-21]. Схематично основные этапы получения ОДТ методом лиофилизации представлены на рисунке 3.

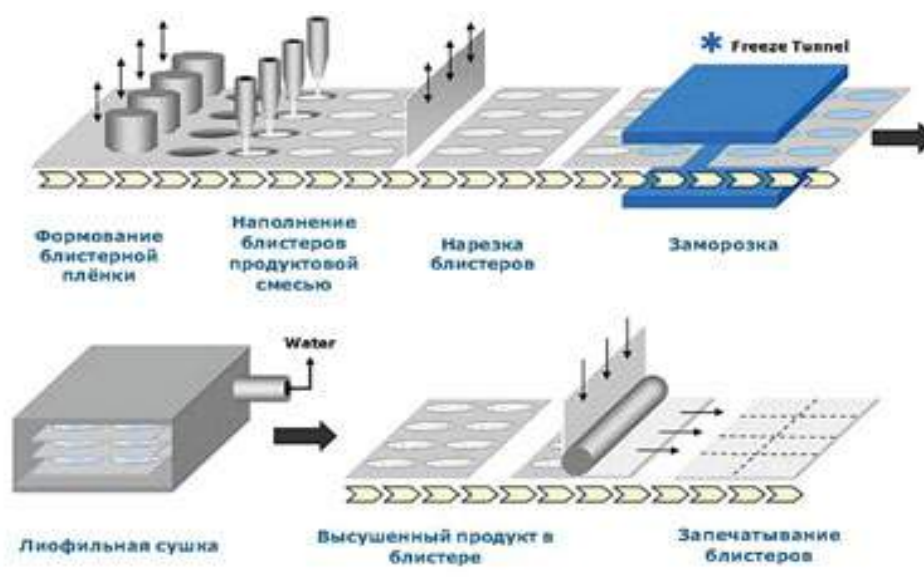


Рисунок 3 — Схема получения ОДТ методом лиофилизации.

Прямое прессование. Прессование — это наиболее простой и экономичный способ изготовления ОДТ. Сочетание специально подобранных вспомогательных компонентов, высоких требований к их качеству (например, пониженная влажность сырья и определенный размер частиц), а также различных технологических приёмов, (таких как низкое давление прессования таблеток) — позволяют добиться высокой скорости распада таблеток в ротовой полости. Для прямого прессования, как правило, выбираются быстрораспадающиеся наполнители, предназначенные именно для прямого прессования. К таким наполнителям можно отнести маннитол, сорбитол, лактозу и другие [10-18, 24].

Во многом быстрая распадаемость орально диспергируемых таблеток, полученных прямым прессованием, зависит от характера действия используемых в них дезинтегрантов. Супердезинтегранты — вспомогательные вещества, значительно повышающие распадаемость готовой таблетки. К ним относятся вещества, полученные химической модификацией крахмала, целлюлозы или повидона: кроскармеллоза, кросповидон, натрия крахмал гликолят и др.

Другие способы. Существуют и другие технологии получения орально диспергируемых таблеток, такие как экструзия, применение распылительной сушки, использования запатентованных технологий (Zydis, Orasolv, WowTab). Они либо не получили широкого распространения, либо находятся под патентной защитой.

Таким образом, получение таблеток методом лиофилизации обеспечивает высокую скорость распадаемости во рту, однако это энергозатратный и крайне низкопроизводительный метод, его применение может быть обосновано низкой стабильностью при хранении или другими ограничениями, накладываемыми физико-химическими особенностями субстанции. Прямое прессование, в свою очередь, является самой простой и экономичной технологией производства. Хотя субстанция ЭТБИФ, как было установлено в п.2.1., не обладает хорошими технологическими свойствами, что особенно важно в прямом прессовании, тем не менее, учитывая дозировку и желаемую массу таблетки, было решено провести оценку возможности получения орально диспергируемых таблеток ЭТБИФ методом прямого прессования.

РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА

Проведение многофакторного эксперимента с применением математического моделирования

На основании результатов предварительно проведенного анализа технологических свойств вспомогательных веществ [22] в состав ОДТ ЭТБИФ были введены маннитол в качестве наполнителя, кроскармеллоза и кросповидон для увеличения скорости распадаемости таблеток, и натрия стеарил фумарат для обеспечения антифрикционных свойств массы для таблетирования. Для оптимизации количеств введения вспомогательных веществ и оценки влияния количеств ВВ на скорость распадаемости и прочность таблеток был спланирован многофакторный эксперимент и наработаны модельные составы таблеток.

Для проведения эксперимента были выбраны следующие параметры. Массу таблетки для модельных составов было решено принять равной $200 \pm 0,15$ мг при диаметре пресс-инструмента 9 мм. При таких параметрах соотношение вспомогательных веществ и АФС составляет 3:1, а таблетка имеет оптимальную площадь поверхности и хороший товарный вид. Давление прессования модельных составов было подобрано предварительно на основании свойств прессуемости наполнителя (маннитола), а его величина составила $P=37 \pm 2$ bar. Получение таблеток проводили следующим образом: просеивание вспомогательных веществ, отвешивание необходимых количеств вспомогательных веществ и субстанции ЭТБИФ, сухое смешение компонентов, прессование таблеток.

Создание матрицы эксперимента и обработка данных производилась с помощью программного обеспечения Minitab 17. Схема эксперимента — двухуровневый полный факторный эксперимент по схеме 2³ с одной центральной точкой. Независимыми переменными в нём стали: содержание кросповидона (X1) и содержание кроскармеллозы натрия (X2). Также было решено сделать фактором эксперимента содержание натрия стеарилфумарата (X3) для оценки его влияния на прочность и распадаемость модельных таблеток. Верхний и нижний уровни факторов эксперимента соответствуют верхней и нижней границе рекомендуемых содержаний соответствующих вспомогательных веществ (см. таблицу 2.) [23]. Содержание субстанции ЭТБИФ в каждом составе в соответствии с соотношением АФС и ВВ 3:1 составляет 50 мг. Количество наполнителя (маннитола) меняется в зависимости от содержания остальных вспомогательных веществ таким образом, чтобы масса таблетки оставалась равной 200 мг. Зависимыми переменными, соответственно, являются время распадаемости (Y1) и прочность таблеток на раздавливание (Y2).

Таблица 2. — Пределы содержаний вспомогательных веществ в эксперименте

Рекомендуемое содержание	Кросповидон (X1)	Кроскармеллоза натрия (X2)	Натрия стеарил фумарат (X3)
В процентах, %	2 - 5	5 - 15	0,25 — 4
По массе, мг в таблетке	4 - 10	10 - 30	0,5 — 2

По итогам планирования эксперимента была составлена матрица модельных составов, представленная в виде таблицы 3.

Таблица 3. — Матрица составов с указанием масс, мг

№ состава	ЭТБИФ	Маннитол	Кросповидон (X1)	Кроскармеллоза натрия (X2)	Стеарилфумарат натрия (X3)
1	50,00	106,00	10,00	30,00	4,00
2	50,00	129,50	10,00	10,00	0,50
3	50,00	115,50	4,00	30,00	0,50
4	50,00	109,50	10,00	30,00	0,50
5	50,00	132,00	4,00	10,00	4,00
6	50,00	126,00	10,00	10,00	4,00
7	50,00	112,00	4,00	30,00	4,00
8	50,00	120,75	7,00	20,00	2,25
9	50,00	135,50	4,00	10,00	0,50

Каждый состав оценивался по показателям распадаемости и прочности таблеток на раздавливание, полученные результаты представлены в таблице 4.:

Таблица 4. — Результаты эксперимента (отклики)

№ состава	Время распадаемости, с (Y1)	Прочность на раздавливание, Н (Y2)
1	26,44±0,84	64,69±3,89
2	24,41±2,31	78,95±6,60
3	24,47±1,56	88,78±10,42
4	25,60±2,91	74,81±9,81
5	21,07±2,05	79,87±12,48
6	17,05±0,78	85,82±5,97
7	30,55±1,73	71,95±5,51
8	17,43±1,53	83,74±8,44
9	15,17±0,18	88,22±7,50

На основании полученных результатов с помощью программного обеспечения Minitab 17 была проведена статистическая обработка результатов. На рисунках 2.4 и 2.5 представлены полученные в ходе обработки результатов диаграммы Парето для каждой из зависимых переменных. Эти диаграммы показывают степень влияния каждого их независимых факторов (А, В и С на диаграмме– это факторы X1, X2 и X3 в обозначениях программы) эксперимента на зависимые величины — распадаемость таблеток (Y1) и их прочность на раздавливание (Y2).

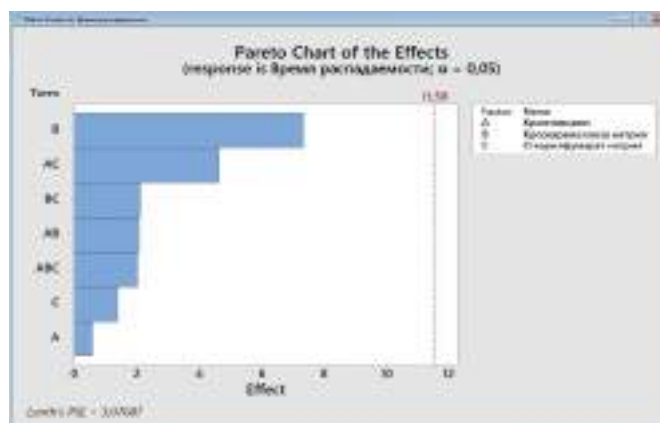


Рисунок 4 — Диаграмма Парето для фактора Y1 (времени распадаемости таблеток)

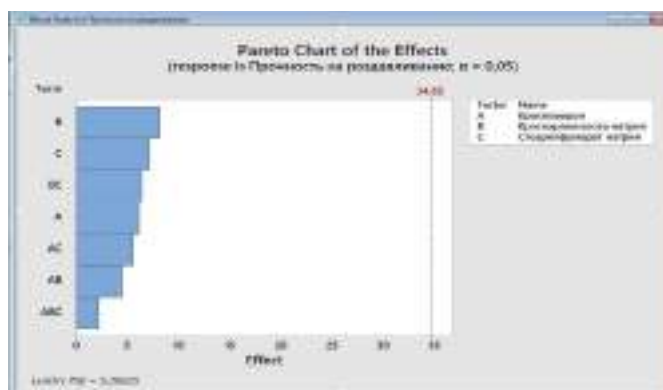


Рисунок 5 — Диаграмма Парето для фактора Y2 (прочности таблеток на раздавливание)

На диаграммах Парето видно, что ни один из столбцов диаграмм не пересекает красную линию, что говорит о том, что ни один из факторов эксперимента не оказывает существенного влияния на зависимые переменные. Таким образом, можно сделать вывод, что между зависимыми переменными (скорость распадаемости и прочность таблеток на раздавливание) и количественным содержанием выбранных вспомогательных веществ в таблетке в выбранных диапазонах отсутствуют зависимости. Однако при этом все составы показали себя удовлетворительно: распадаемость таблеток укладывается в 30 секунд, а прочность на раздавливание позволяет характеризовать таблетки как прочные и способные выдержать механическое воздействие, возникающее при упаковке и транспортировке.

С учётом данных статистической обработки и сделанных выводов было решено провести повторное изучение модельных составов, чтобы оценить воспроизводимость результатов. На примере центральной точки в разное время были изготовлены и проанализированы ещё 2 серии состава, результаты оценки всех трех серий представлены в таблице 2.5:

Таблица 5. Повторный анализ состава №8

№ состава	Время распадаемости	Прочность на раздавливание
8 (1 серия)	17,43±1,53	83,74±8,44
8 (2 серия)	17,62±1,80	68,68±10,80
8 (3 серия)	18,57±1,06	65,37±7,42

В соответствии с результатами, представленными в таблице 2.5, можно сделать вывод, что результаты времени распадаемости можно считать воспроизводимыми и удовлетворительными. Что касается прочности на раздавливание, то её значения разнятся незначительно.

Таким образом, на данном этапе работы была проведена оценка возможности получения ОДТ ЭТБИФ методом прямого прессования. Установлено, что субстанция ЭТБИФ, несмотря на неудовлетворительные технологические характеристики, может быть использована для получения таблеток методом прямого прессования. Для дальнейшей разработки было решено выбрать состав №8 как обладающий удовлетворительными характеристиками распадаемости и прочности на раздавливание.

ПОДБОР ОПТИМАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ

Давление прессования, как правило, влияет на характеристики таблеток следующим образом: при повышении давления прессования увеличивается механическая прочность таблеток и время их распадаемости. С целью оценки влияния давления прессования на свойства таблеток ЭТБИФ и выбора оптимального давления был проведен следующий опыт. Таблетки массой 200 мг выбранного ранее состава №8 прессовали при разных давлениях (20, 40 и 60 bar) в матрице диаметром 9 мм. Полученные таблетки оценивали по прочности на раздавливание и времени распадаемости [25, 26]. Результаты исследования в виде диаграмм представлены на рисунках 6 и 7.

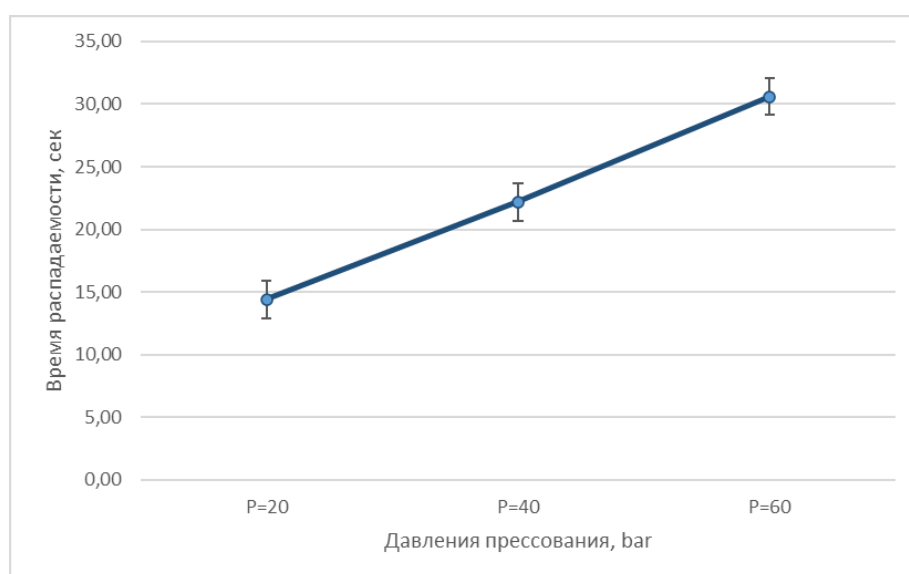


Рисунок 6 — Зависимость времени распадаемости модельных таблеток от давления прессования

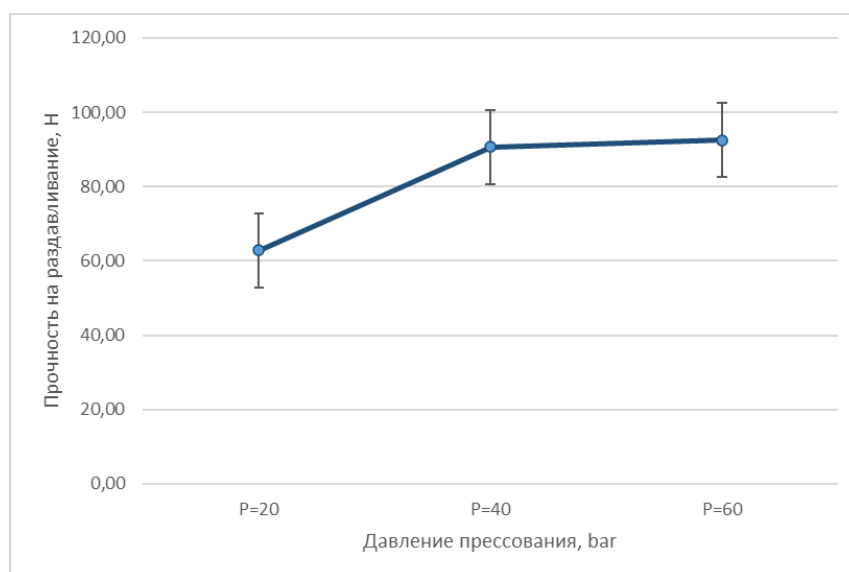


Рисунок 7 — Зависимость прочности модельных таблеток от давления прессования

Графики подтверждают, что с увеличением давления прессования возрастает время распадаемости и прочность таблеток. В соответствии с полученными результатами оптимальным давлением прессования было принято значение в 40 bar.

В результате проведенных исследований по разработке состава и технологии ОДТ ЭТБИФ для производства методом прямого прессования может быть рекомендован следующий состав (см. таблицу 6):

Таблица 6. — Состав орально диспергируемых таблеток ЭТБИФ

Компонент	Назначение	Содержание в одной таблетке, мг
Этилтиобензимидазола фумарат	Активная фармацевтическая субстанция	50
Маннитол	Наполнитель. Обеспечивает прессуемость массы для таблетирования, товарный вид таблетки и её сладкий вкус	120,75
Кросповидон	Дезинтегранты	7,00
Кроскармеллоза натрия		20,00
Натрия стеарил фумарат	Антифрикционный компонент. Облегчает выталкивание таблеток из матрицы в процессе прессования	2,25
Итоговая масса таблетки		200

Таким образом, на основании литературных данных и проведенного исследования был разработан состав орально диспергируемых таблеток этилтиобензимидазола фумарата для производства методом прямого прессования. Состав может быть использован для дальнейших исследований по его оптимизации. Спецификация показателей качества таблеток описана в следующем подразделе.

Разработка спецификации показателей качества и технологической схемы производства разработанного лекарственного препарата.

По итогам исследования была разработана спецификация показателей качества для орально диспергируемых таблеток этилтиобензимидазола фумарата (см. таблицу 7).

Таблица 7. Спецификация показателей качества ОДТ ЭТБИФ

Показатель	Методика	Нормативное значение	Результат испытания
Описание	Визуально, в соответствии с ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки»	Таблетки плоскоцилиндрической формы бело-серого цвета, поверхность гладкая, однородная	Таблетки плоскоцилиндрической формы белого цвета, с гладкой однородной поверхностью
Подлинность	ОФС.1.2.1.1.0002.15 «Спектрометрия в инфракрасной области»	Снятый в области от 4000 до 400 см ⁻¹ ИК-спектр поглощения совпадает со спектром поглощения стандартного образца ЭТБИФ	Соответствует

ПРОРЫВНЫЕ ИДЕИ В РАЗВИТИИ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РЕШЕНИЯХ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И ПРОЕКТНЫХ КОМАНД

Показатель	Методика	Нормативное значение	Результат испытания
Однородность массы, г	ОФС.1.4.2.0009.18 «Однородность массы дозированных лекарственных форм»	Средняя масса 20 отобранных таблеток должна находиться в пределах $0,200 \pm 0,015$ г	Соответствует
Однородность дозирования, г	ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования»	$0,050 \pm 0,005$ г	Соответствует
Распадаемость, сек	ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул»	Не более 30 сек	$22,02 \pm 1,37$
Растворение, г	ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм»	Содержание ЭТБИФ в среде растворения после 45 минут испытания — не менее $0,0375$ г (75%)	Соответствует
Остаточная влажность, %	ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании»	Не более 5%	$2 \pm 0,2$
Микробиологическая чистота	ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота»	Общее число аэробных МО — не более 10^2 КОЕ в 1 г препарата Общее число дрожжевых и плесневых грибов — не более 10^1 Кое в 1 г препарата Отсутствие <i>Pseudomonada aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г препарата	Соответствует
Хранение	В блистерной упаковке, препятствующей контакту таблеток с влагой		
Срок годности	2 года		
Фармакологическое действие	Адаптогенное и актопротекторное средство		

Также была разработана технологическая схема, отражающая основные технологические стадии производства ОДТ ЭТБИФ. Схема представлена на рисунке 8:

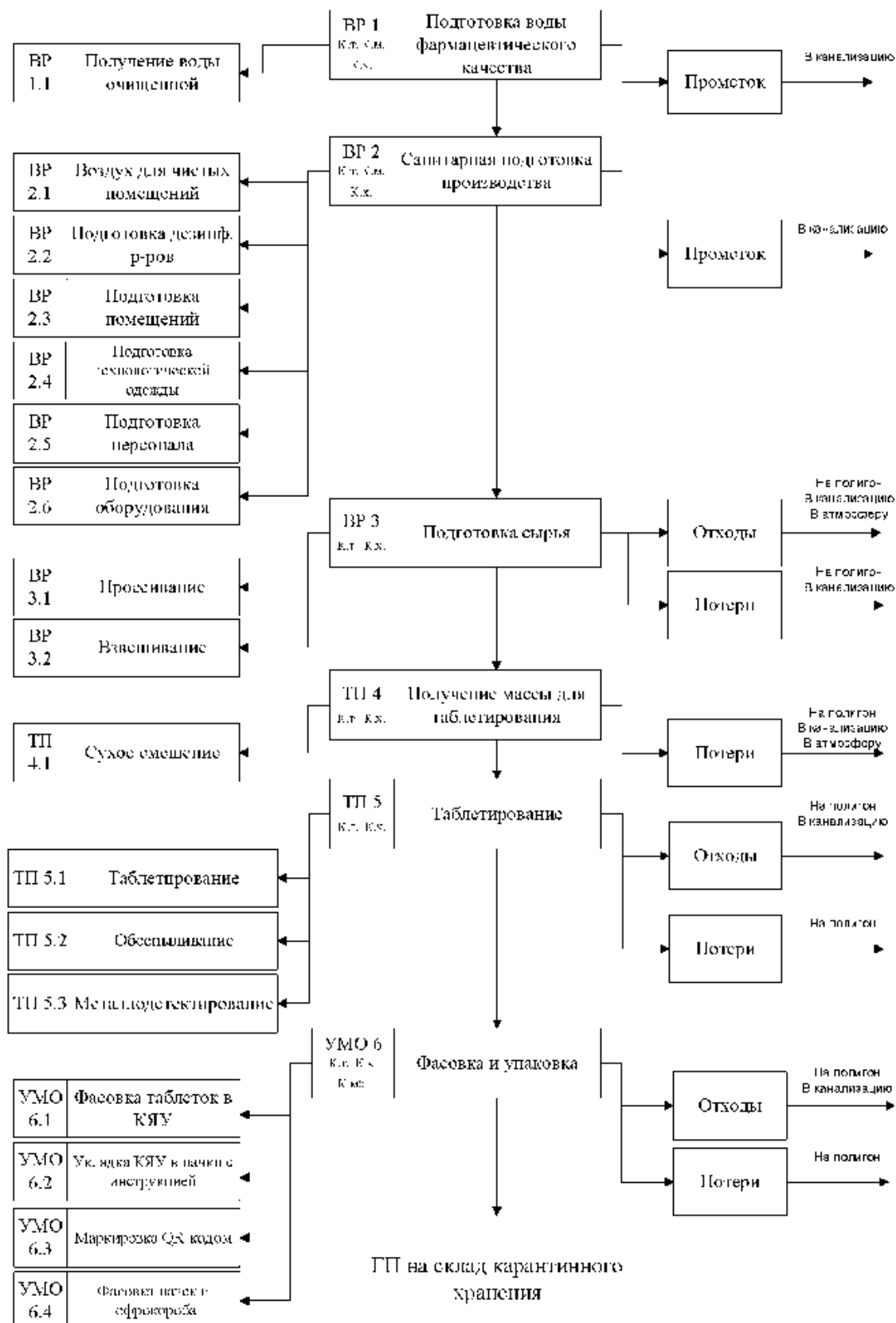


Рисунок 8 — Технологическая схема получения ОДТ ЭТБИФ (продолжение схемы)

Описание технологической схемы производства ОДТ ЭТБИФ. На основе практических данных, собранных в ходе разработки состава орально диспергируемых таблеток, в соответствии с технологической схемой в данной работе предложено описание стадий промышленного производства ОДТ ЭТБИФ, которое может быть использовано для трансфера технологии из лабораторных масштабов до промышленного производства.

ВР 3. Подготовка сырья. К подготовительным стадиям допускаются компоненты, прошедшие аналитический контроль. Подготовительные стадии включают в себя просев сырья и его взвешивание. На всех этапах производства, где сырье контактирует с открытым воздухом, в помещениях необходим контроль влажности, так как сырье и готовые таблетки гигрофильны.

ВР 3.1. Просеивание. Просев субстанции и всех вспомогательных компонентов необходим для избавления порошков от слежавшихся агломератов и комков, а также для повышения их сыпучести. Просев субстанции также необходим для отсева особо крупных частиц и пылевидной фракции. Маннитол просеивают через сито с размером отверстий 0,2 мм, остальные вещества просеивают через сита с размером отверстий 0,1 мм. Во избежание перекрестной контаминации рекомендуется осуществлять просев АФС на отдельном вибростеле. После просева компоненты попадают на стадию ВР 3.2. и отвешиваются в необходимых количествах.

ТП 4. Получение массы для таблетирования. На этапе получения массы для таблетирования производится сухое смешение компонентов. Для обеспечения однородности смешения компонентов рекомендуется использование смесителя с механическими перемешивающими устройствами, например, ленточного смесителя. Маннитол, субстанция ЭТБИФ и дезинтегранты помещаются в смеситель и перемешиваются в течение 15-20 минут. После этого в смеситель вводится натрия стеарил фумарат, после чего смешение продолжают еще в течение 10 минут.

ТП 5. Таблетирование. Таблетирование осуществляется на роторном таблеточном прессе с плоскоцилиндрическими пуансонами, матрицей диаметром 9 мм, массой таблетки 200 мг и давлением прессования 40 бар. Технологический контроль качества получаемых таблеток на данном этапе осуществляется при внешнем осмотре (поверхность таблеток должна быть плоской, гладкой, однородной, белого цвета,) а также путём отбора и определения их средней массы ($200 \pm 0,15$ мг), проведением тестов на время распадаемости и механическую прочность.

УМО 6. Упаковка и маркировка. Упаковка таблеток осуществляется в блистеры из материалов, позволяющих избежать попадания влаги в таблетки при длительном хранении. Прочность таблеток позволяет использовать как блистеры с отслаиваемой плёнкой, так и блистеры, из которых таблетки необходимо выдавливать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполнения работы были выполнены все задачи и достигнуты следующие результаты:

- Изучены технологические свойства новой субстанции этилтиобензимидазола фумарата (ЭТБИФ). Исследуемая порошкообразная фармацевтической субстанции мало растворима в воде, обладает плохой сыпучестью, и очень плохо прессуется.
- Изучены актуальные подходы к производству орально диспергируемых таблеток.
- Выбрана и обоснована технология прямого прессования для производства ОДТ ЭТБИФ. Лиофилизация — это затратный с экономической точки зрения подход, применение которого может быть обосновано невозможностью использования других

подходов из-за физико-химических особенностей активной фармацевтической субстанции. Поскольку субстанция ЭТБИФ не имеет таких ограничений, наиболее выгодным является применение прямого прессования.

- Разработан оптимальный состав лекарственного препарата, на основании данных многофакторного эксперимента обосновано качественное и количественное содержание каждого компонента.
- Подобраны оптимальные технологические параметры изготовления таблеток. Изучено влияние давления прессования на время распадаемости и механическую прочность таблеток, и на основании полученных результатов выбрана величина давления прессования в 40 bar.
- Определены параметры качества и разработана спецификация показателей качества для ОДТ ЭТБИФ:
- Разработана технологическая схема на основании экспериментальных данных, полученных в ходе разработки состава ОДТ ЭТБИФ. Предложено описание основных стадий технологического процесса производства ОДТ ЭТБИФ методом прямого прессования.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н. Г., Непорожнева О.В., Гарабаджиу А.В., Кочина Т.А., Воронков М.Г., Кузнецов В.А., Криворотов Д.В. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов — 50 лет поисков // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/adaptogeny-i-rodstvennye-gruppy-lekarstvennyh-preparatov-50-let-poiskov> (дата обращения: 01.06.2022).
2. Авилова А. И. Адаптогены и их особенности применения в спортивной практике // Региональный вестник. 2020; №9: С. 40-41.
3. Оковитый С. В. Актопротекторы как синтетические адаптогены нового поколения. Психофармакология и биологическая. 2003; №1-2: Т.3: 510-516.
4. Дулепов, А.Д., Радько С.В. Острая токсичность и влияние на физическую работоспособность нового производного этилтиобензимидазола при однократном и курсовом введении. // Фундаментальная наука в современной медицине. 2018: Сборник материалов сателитной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Минск. 2 февр. 2018; С. 109-113.
5. Юсковец В.Н., Дулепов А.Д., Радько С.В., Оковитый С.В. авторы; ФГБОУ ВО СПХ-ФУ Минздрава России патентообладатель. Антигипоксическое и актопротекторное средство на основе 2-(этилсульфанил)-1H-бензимидазол-3-ия (2e)-3-карбоксивопроп-2-еноата. Патент РФ RU 2673338.
6. Экспериментальная оценка влияния этилтиобензимидазола фумарата на физическую работоспособность при курсовом применении в тесте челночного плавания // Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2019; С. 112-115.
7. Изучение антигипоксической активности нового производного бензимидазола с дикарбоновой кислотой в условиях гистотоксической гипоксии // Биомедицина. 2020; 16 (3): С. 102-105.
8. Vikrant K. Nikam, Shubham K. Shete, Jyoti P. Khapare. Most promising solid dispersion technique of oral dispersible tablet. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences. 2020; 9(1); DOI:10.1186/s43088-020-00086-4

9. Şenel S., Comoglu T. Orally disintegrating tablets, fast-dissolving, buccal and sublingual formulations. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018;23(5):431. DOI: 10.1080/10837450.2018.1462471.
10. Van der Merwe J., Steenekamp J., Steyn D., Hamman J. The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):393. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050393.
11. Lin Z., Xuan J. Cost-effectiveness of aripiprazole orally disintegrating tablets in the treatment of schizophrenia in China. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2020;20(5):549-557. DOI: 10.1080/14737167.2020.1807331.
12. Mahrous G. M., Ibrahim M. A., Mostafa H. F., Elzayat E. M. Application of a quality-by-design approach for utilizing sodium stearyl fumarate as a taste-masking agent in dextromethorphan hydrobromide orally disintegrating tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2019;24(6):711-719. DOI: 10.1080/10837450.2019.1579228.
13. Comoglu T., Dilek Ozyilmaz E. Orally disintegrating tablets and orally disintegrating mini tablets — novel dosage forms for pediatric use. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2019;24(7):902-914. DOI: 10.1080/10837450.2019.1615090.
14. Gulsun T., Akdag Y., Izat N., Cetin M., Oner L., Sahin S. Development and characterization of metformin hydrochloride- and glyburide-containing orally disintegrating tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2020;25(8):999-1009. DOI: 10.1080/10837450.2020.1772290.
15. Yu J., Shan X., Chen S., Sun X., Song P., Zhao R., Hu L. Preparation and evaluation of novel multi-channel orally disintegrating tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020; 142:105108. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.105108.
16. Vanbillemont B., Everaert H., De Beer T. New advances in the characterization of lyophilised orally disintegrating tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020; 579:119153. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119153.
17. Sharma S., Singh K. Oral Disintegrating Tablets — An Updated Patent Perspective. *Recent patents on drug delivery & formulation*. 2020;14(3):166-190. DOI: 10.2174/1872211314999201123202930.
18. Bowles B. J., Dziemidowicz K., Lopez F. L., Orlu M., Tuleu C., Edwards A. J., Ernest T. B. Co-Processed Excipients for Dispersible Tablets-Part 1: Manufacturability. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(6):2598-2609. DOI: 10.1208/s12249-018-1090-4.
19. Swarupa Arvapalli, D. Swamy, Shyamala. Oral disintegration tablets — an updated review. *Indo american journal of pharmaceutical sciences*. 2019; 06(03); DOI: 10.5281/zenodo.2617331.
20. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Минаев С.В., Марахова А.И. Особенности создания методом лиофилизации таблеток, диспергируемых в полости рта. *Фармация*. 2019; 68 (2): 17-23. DOI: 10.29296/25419218-2019-02-03.
21. Шевченко А.М., Ковалевская Е.Г. Технологические особенности разработки состава и способов производства ородисперсных лекарственных форм. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014; 1 (6): 24-30.
22. Касымов И. Д., Басевич А. В. Изучение технологических свойств вспомогательных веществ при разработке состава орально диспергируемых таблеток. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4–1):46–53. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-46-53](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-46-53).
23. Смехова И.Е., Вайнштейн В.А., Ладутько Ю.М., Дружининская О.В., Турецкова Н.Н. Дезинтегранты и их влияние на растворение субстанций разных классов по

-
- биофармацевтической классификационной системе. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; (4):62-72.
24. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th edition. Pharmaceutical Press, 2009.
 25. Государственная фармакопея РФ XIV изд. Тома 1, 2, 3. URL: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>
 26. ОФС1.4.1.0015.15 «Таблетки». URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/125/index.html (Дата обращения — 17.06.2022)

VR-ТРЕНАЖЁРЫ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ НАБОРЫ

Организация: ФГБОУ ВО «НовГУ»

Проектная команда: Ковшин И.Г.¹, Малышева Н.Э.², Воробьева А.А.³,
Никитина Н.Н.⁴, Никитина А.С.⁵, Мирзахмедова С.Е.⁶

1. Старший лаборант Учебно-научного центра фундаментальной медицины. Студент ФГБОУ ВО «НовГУ»
2. Лаборант лаборатории «Биобанк, геномный инжиниринг», лаборант отдела молекулярно-генетических исследований Центра геномного инжиниринга, студент
3. Студент ФГБОУ ВО «НовГУ»
4. Заведующая лабораторией «Биобанк, геномный инжиниринг», старший преподаватель кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «НовГУ»
5. Университетский лицей точных и естественных наук
6. Университетский лицей точных и естественных наук

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проведение лабораторных работ по естественно-научным дисциплинам (Микробиология, вирусология; Молекулярная и клеточная биология и биотехнология, микробиологический синтез и др.) в ВУЗах и ССУЗах ограничивается многими факторами: невозможность проведения бактериологических опытов из-за опасности аварии (работа с потенциально опасными инфекционными агентами и др); невозможность полноценного практического изучения материала в рамках учебной программы из-за дороговизны оборудования; высокие требования к созданию специальных условий в помещениях для работы с потенциально опасными инфекционными агентами; невозможность проведения лабораторных работ в дистанционном формате.

При проведении лабораторных работ по изучению патогенных микроорганизмов необходимо выполнение требований СанПин 3.3686 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных заболеваний» по организации таких работ в специально — оборудованном помещении, что практически не реализуемо для образовательного учреждения. Такие виды работ предполагают значительные эксплуатационные расходы, связанные с закупкой, содержанием, обслуживанием, и ремонтом оборудования, закупкой реактивов, обслуживанием лабораторных помещений.

На данный момент на рынке образовательных услуг слабо представлен сегмент VR-симуляторов, а также образовательных наборов для лабораторных работ, ориентированный на студентов медицинских специальностей.

Образовательный сервис на основе технологии VR позволяет проводить образовательные мероприятия в виртуальной среде. На сегодняшний день существуют прототипы различных виртуальных пространств, позволяющих работать с различными биологическими и химическими объектами, симуляторы технологических процессов и другие. Но проектов, которые бы занимались созданием виртуализации лабораторных образовательных процессов, особенно медицинской специализации, на данный момент практически нет [5].

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Основной целью проекта является разработка программного продукта «Симулятор для микробиологии на основе VR-технологий», а также образовательных наборов (муляжей, либо набора инструментов для проведения микробиологических и генетических исследований), которые могут использоваться в части обучения, повышения квалификации и тестирования обучающихся и сотрудников, или профильных учебных организациях для использования в обучении студентов медицинских специальностей, ординаторов постдипломного обучения, слушателей отделений переподготовки и повышения квалификации.

Образовательные наборы для проведения лабораторных работ по микробиологии и генетическим исследованиям на сегодняшний день не представлены в связи с невозможностью их закупки у основного поставщика и дороговизны.

ОСНОВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

Образовательный сервис на базе технологии виртуальной реальности, позволит проводить лабораторные занятия в рамках дисциплин естественно-научного профиля в виртуальной среде, а подобранные образовательные наборы позволят реализовать проведение лабораторных работ непосредственно в лаборатории без затрат на соблюдение требований СанПин.

ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ ПОТРЕБИТЕЛИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОЕКТА

1. Студенты медицинских и биологических специальностей
2. Преподаватели медицинских и биологических ВУЗов и ССУЗов
3. При изучении определенной темы, преподаватель может включить в программу занятия лабораторный практикум, если нет возможности провести опыт в условиях аудитории. Также симулятор лаборатории будет полезен при необходимости провести занятие в дистанционном формате.
4. Создатели онлайн-курсов, образовательные платформы для слушателей курсов переподготовки и повышения квалификации.

Разработанная программа может быть использована как при проведении очных занятий в ВУЗах и ССУЗах, так и при формировании платных курсов переподготовки и повышения квалификации.

ОСНОВНЫЕ КОНКУРЕНТНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

К конкурентным преимуществам предлагаемых продуктов следует отнести ориентированность на применение в образовательном процессе ВУЗа, ССУЗа, в то время как большинство разрабатываемых на сегодня продуктов на основе виртуальной реальности, ориентированы в основном на игровой и развлекательный сегмент. На данный момент на рынке образовательных услуг слабо представлен сегмент VR-симуляторов, ориентированный на студентов медицинских специальностей. Отсутствует необходимость приобретения дорогостоящего оборудования и реактивов для проведения занятий в лаборатории.

Есть возможность отработки практических навыков в условиях виртуальной лаборатории дистанционно. Возможно, выполнить работы, выполнение которых принципиально невозможно в условиях ВУЗов (например, работа с особо опасными микроорганизмами и т. д.)

Перспектива создания виртуальной станции для проведения аккредитации слушателей ВУЗов и ССУЗов.

ОПИСАНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ И ИТОГОВОГО РЕЗУЛЬТАТА

Для реализации поставленной цели выполнены на сегодняшний день следующие задачи: разработано методическое обеспечение для разработки «легенды» лабораторного процесса.

На 2-ом этапе проекта будет организовано наполнение образовательных наборов необходимыми реактивами и инструментами решения лабораторных задач.

На 2-ом этапе проекта будет разработано техническое задание для создания тренажера виртуальной реальности и его тестирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

VR/AR-технологии являются активно развивающимися направлениями во многих сферах жизни современного общества. Данные технологии получили значительный скачок в развитии благодаря активному внедрению компьютерных технологий.

Существует множество ресурсов для теоретического изучения предметов — видео лекции, презентации, текстовый лекционный материал. Однако реализация практического и лабораторного опыта в дистанционном формате в медицине ограничена или не предусмотрена, поэтому использование программного обеспечения, позволяющего визуализировать нахождение в виртуальной микробиологической (бактериологической) лаборатории и проведение полноценных лабораторных практикумов, создаст хорошую практическую базу и сделает интернет-ресурсы более привлекательными для пользователей.

Планируемые направления использования результатов проектов — будет разработан и внедрен в учебный процесс комплекс современного научно-образовательного оборудования на основе виртуальной реальности для практических и исследовательских работ студентов медицинских вузов, а также на основе созданного комплекса VR разработан комплекс соревнований и олимпиады для студентов медицинских вузов, а также программы стажировок. Разработано мобильное приложение.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Гутман, С. Образование в информационном обществе / С. Гутман. — СПб.: Экстра-принт, 2000. — С. 16.
2. Инновационные обучающие технологии в медицине: сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с международным участием / гл. ред.: проф. А. Т. Щастный. — Витебск: ВГМУ, 2017. — 767 с.
3. «Цифровая экономика Российской Федерации» (2018) Ход реализации программы «Цифровая экономика Российской Федерации» / Официальный сайт Правительства России. <http://government.ru/rugovclassifier/614/main>.
4. Черченко О. В. (2018) Технологии дополненной и виртуальной реальности в медицине: анализ конкурентного ландшафта // Экономика науки. Т. 4. No 1. С.69—80.
5. <https://pt.2035.university/project/3d-simulator-himiceskoj-laboratorii>

САРКОИДНЫЕ ГРАНУЛЕМЫ КАК ТРИГГЕР ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА

Организация: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Проектная команда: Коган Е.А.¹, Демура С.А.², Афолина М.А. Акулова А.С.

1. Академик РАЕН, доктор медицинских наук

2. Кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Гранулема является хронической воспалительной реакцией, в которой принимают участие клетки макрофагальной системы и другие клетки воспаления. После воздействия антигена происходит активация Т-лимфоцитов, макрофагов, эпителиоидных клеток и гигантских многоядерных клеток, приводящая к образованию гранулемы. Гранулема включает также внеклеточный матрикс, продуцируемый фибробластами, позволяющий отграничить и изолировать антиген. Гранулематозные заболевания по этиологии классифицируются на инфекционные и неинфекционные. Однако согласно последним исследованиям, патогенные микроорганизмы могут быть причиной развития гранулем при заболеваниях, ранее считавшихся неинфекционными. В ряде случаев классифицировать гранулематозный процесс как инфекционный и неинфекционный представляется затруднительным. Особое значение имеют гранулемы при саркоидозе.

Он представляет собой системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием эпителиоидно-клеточных гранулем, мультисистемным поражением с определенной частотой вовлечения различных органов, преимущественно легких (до 90% наблюдений). За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза саркоидоза, установлена важная роль иммунологических, генетических и средовых факторов в развитии данной патологии. Полагают, что ведущим механизмом в патогенезе саркоидоза является aberrантная активация врожденного и адаптивного иммунного ответа на неустановленные антигены, что приводит к развитию гранулематозного воспаления и образованию гранулем. Морфологически саркоидоз представляет собой образование неказеифицирующих гранулем правильной округлой формы с присутствием эпителиоидных клеток, гигантских клеток типа Лангханса, единичных макрофагов, гистиоцитов и периферических лимфоцитов, фибробластов и плазматических клеток коллагеновых волокон. Клиническое течение саркоидоза может привести к спонтанной регрессии, регрессии в процессе лечения, стабилизации или прогрессированию, волнообразному течению и рецидивам. Тем не менее, в большинстве случаев саркоидоз имеет благоприятное течение, о чем свидетельствует частота спонтанных ремиссий от 12 до 80% и относительно редкая смертность, составляющая в Российской Федерации «0,3 — 7,4% всех хронических больных». В этой группе 0,3 — 7,8% популяции пациентов с саркоидозом легких (СЛ) имеет «злокачественное течение», которое приводит к быстрому развитию содового легкого. Такое различие в течении и исходе ставит следующие вопросы: что является триггером в развитии такого выраженного фиброза?

ЦЕЛЬ

Целью данной работы был анализ морфологических и молекулярно-биологических особенностей саркоидных гранул легких с выраженным фиброзом. Разработать иммуногистохимическую планшетку для точной диагностики раннего развития фиброза.

Классическая морфологическая картина СЛ характеризуется наличием неказеифицированных «штампованных» гранул в интерстиции легкого, преимущественно вдоль лимфатических коллекторов периваскулярно и перибронхиально, субплеврально и плеврально с минимальными склеротическими изменениями. Гигантские многоядерные клетки обычно имеют цитоплазматические включения в виде звездчатых или астероидных тел. Фибропластические элементы и коллаген, расположенные по периферии, придают грануле «штампованный» вид. 80% фибропластических элементов экспрессируют гладкомышечный актин (SMA), что подтверждает их миофибробластическую природу. При такой картине у большинства пациентов болезнь протекает без образования выраженного фиброза в интерстиции. Однако примерно у 10% пациентов происходит резкий регресс и развивается выраженный фиброз. В связи с этим, возникает вопрос, может ли состав гранулемы являться причиной развития столь агрессивного течения заболевания.

Для того чтобы ответить на этот вопрос нами было проведено ретроспективный морфологический анализ архивного материала: 170 парафиновых блоков с легочной тканью, взятых при открытой трансторакальной (46) и трансбронхиальной (12) биопсии легких у 58 пациентов с первично диагностированным саркоидозом легких, обратившихся в клинику Сеченовского университета в период с 1996 по 2008 гг. Среди 58 случаев первично диагностированного саркоидоза легких 35 случаев (60%) заболевания были диагностированы у мужчин и 23 случая (40%) — у женщин. Возраст пациентов варьировался от 30 до 75 лет. В контрольной группе биопсии были взяты у 4 мужчин (40%) и 6 женщин (60%), возраст которых колебался от 40 до 75 лет с хроническими интерстициальными заболеваниями/ (SMA) (LabVision, в концентрации 1: 100), Aro-Cas (Novocastra, в концентрации 1: 100), TNF- α , TGF- β , CD34, цитокератин (СК) 7, СК 18, Oct-4 (DAKO, в концентрации 1:50), CD68 (DAKO, в концентрации 1: 100), СК 5 (Biogenesis, в концентрации 1: 200), СК 19 (Uni-Heidelberg, в концентрации 1: 100). В качестве вторичных антител использовались биотинилированные антитела к иммуноглобулинам мыши и кролика (Dako LSAB + KIT, PEROXIDASE).

Рабочая концентрация составляла 1: 200. Ядра окрашивали гематоксилином. Ставились положительные и отрицательные контрольные реакции. Результаты иммуногистохимических реакций оценивали как процент клеток с положительными реакциями, а также полуколичественным методом в баллах. Уровень ангиогенеза подсчитывали по количеству микрососудов с CD34-позитивным эндотелием в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$.

Серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, а также использовали для иммуногистохимического выявления антигенов иммунопероксидазным методом с двойными антителами по стандартной методике (Janice A., 1983). При проведении иммуногистохимических реакций в качестве первичных антител использовали моноклональные антитела к MMP — 1, 2, 7, TIMP 4, PCNA, PDGF, EGF, FGF-b, десмину (DES), виментину (VIM), актину гладких мышц.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическую обработку данных проводили на индивидуальном компьютере с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и программы Statistica for Windows v.

7.0, StatSoft Inc. (США). Все полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обрабатывались методом вариационной статистики. Все количественные показатели проверяли на соответствие закону нормального распределения с помощью теста Шапиро-Уилка. Для каждого количественного параметра определяли: среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), ошибку среднего (m), медиану (Me), 95% доверительный интервал, для качественных данных — частоты (%). Данные приведены в статье в виде $M(\pm m)$.

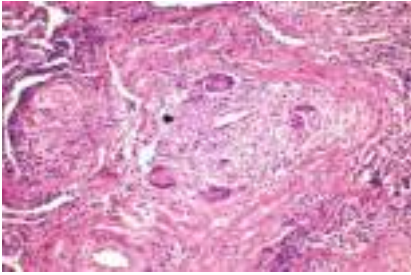
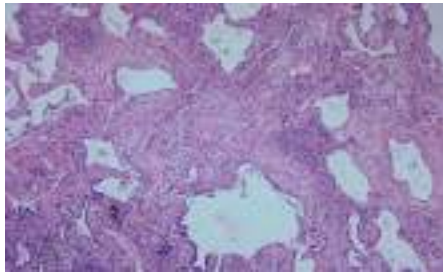
Для сравнения числовых данных (после количественных данных для нормального распределения) использовался t-тест Стьюдента для 2 независимых выборок. Для сравнения непараметрических тестов Манна-Экв. (для 2 групп) для несвязанных совокупностей. При нахождении различий в количественных показателях в нескольких группах использовался медианный тест или тест Крускала-Уоллиса.

При нахождении различий между группами в будущем при множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони (для трех групп принимался уровень значимости $p < 0,02$). Сравнение показателей, изменяющихся в процессе лечения, проводилось с помощью парного теста Стьюдента или его непараметрического аналога — теста Вилкоксона. Для поиска различий между качественными показателями использовали метод χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, для расчета которого прибегали к построению «сетки 2x2» и «3x2», а также точный тест Фишера для малых выборок.

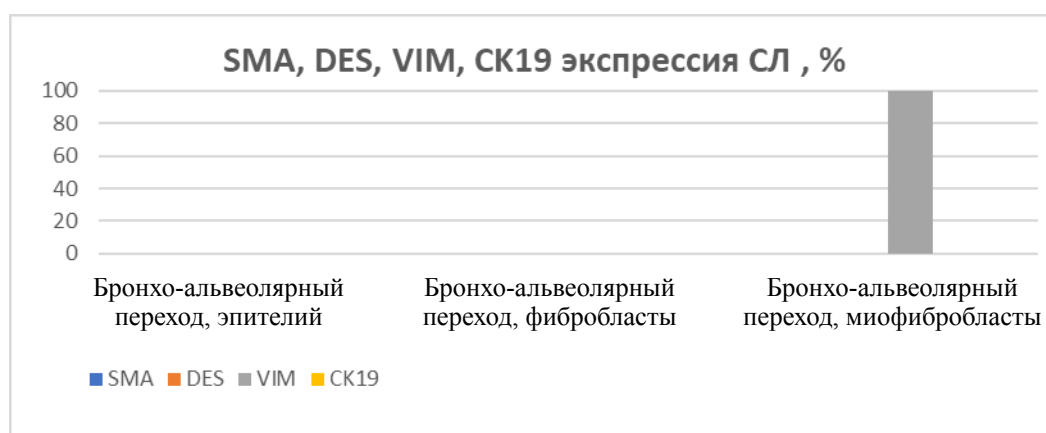
Различия считались статистически значимыми при $P < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $P < 0,01$ (99% уровень значимости). Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по t-критерию.

При оценке морфологической картины 58 случаев первоначально диагностированного саркоидоза легких материал был разделен на две группы в соответствии с морфологической картиной: 15 случаев (26%) были отнесены к группе СЛФ (нет изначального указания аббревиатуры с расшифровкой) и 43 случая (74%) — к «классическому» СЛ. Различий по полу и возрасту в группах не было.

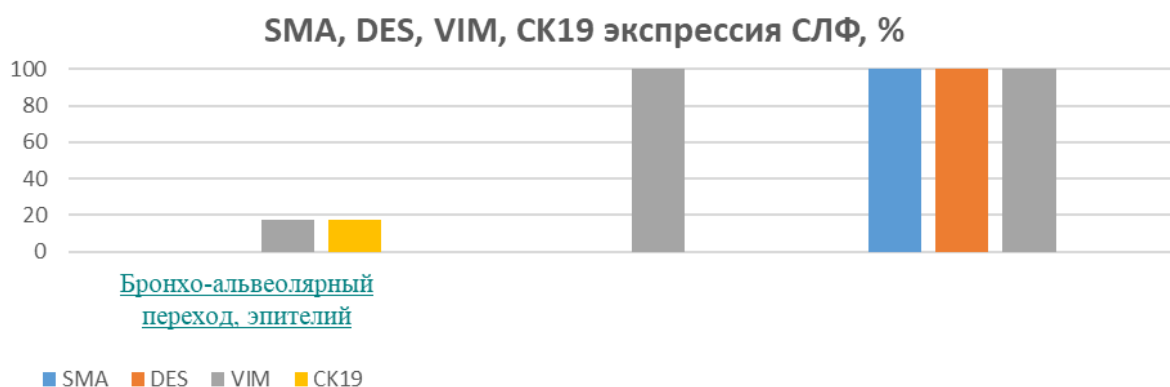
Саркоидоз легких без фиброза и саркоидоз легких с фиброзом характеризуются образованием эпителиоидноклеточных гранул без казеозного некроза, но различающиеся по морфологическим и патогенетическим признакам. Морфологические отличия саркоидоза легких с фиброзом заключаются в выраженности интерстициального фиброза вплоть до развития сотового легкого. В этом случае повреждение тканей происходит в зоне бронхиоло-альвеолярного соединения с образованием миофибробластических очагов в гранулемах.

	
<p>Рисунок 1 — Саркоидоз без фиброза Окраска г-э, увеличение 40x</p>	<p>Рисунок 2 — Саркоидоз с фиброзом Окраска г-э, увеличение 20x</p>

Такая картина была зафиксирована в 43 случаях саркоидоза легких в изученном материале. Остальные 15 случаев отличались от «классического» СЛ выраженным мозаичным поражением: сочетанием гранулематозного воспаления, альвеолита и бронхоолита, а также выраженным интерстициальным фиброзом с вовлечением зоны бронхиоло-альвеолярного перехода (БАПЗ), являющейся основной зоной ниш стволовых клеток респираторного ацинуса. В зоне БАПЗ были обнаружены крупные очаговые скопления пролиферирующих миофибробластов, экспрессирующих гладкомышечный актин (SMA), десмин (DES) и виментин (VIM). Миофибробласты располагались в областях разрушения мембран оснований, как бы латая эти дефекты. Легочный саркоидоз без фиброза и легочный саркоидоз с фиброзом отличаются активностью макрофагов, эпителиоидных клеток и многоядерных гигантских клеток в гранулемах. Активность распространения фиброза зависела напрямую от активности клеточного состава гранулем, что мы и видим по экспрессии маркером на нашем графике.



Гистограмма 1. — Активность клеточного состава гранулем



Гистограмма 2. Активность клеточного состава гранулем

Иммуногистохимически различия между саркоидозом легких без фиброза и с фиброзом заключаются в агрессивности клеток гранулемы. Легочный саркоидоз с фиброзом отличается от легочного саркоидоза без фиброза большей агрессивностью и профибротической активностью альвеолярных макрофагов и эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток гранулемы, которые продуцируют значительно больше металлопротеиназ и факторов роста.

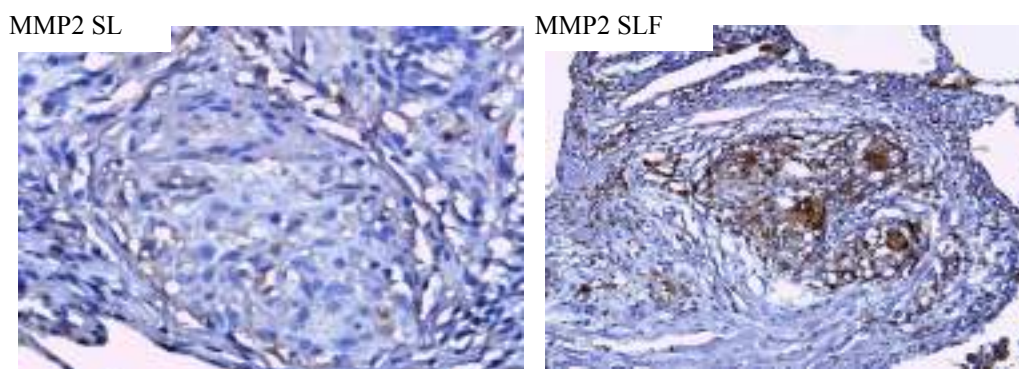


Рисунок 3 — Иммуногистохимическая реакция на MMP2 Увеличение 40x/20x

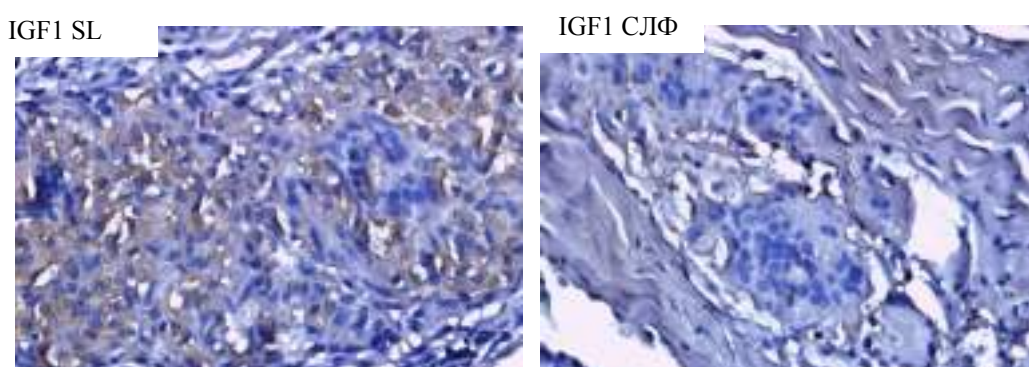


Рисунок 4 — Иммуногистохимическая реакция IGF1. Увеличение 40x

При анализе маркера MMP2 в легочной ткани, наибольшая экспрессия наблюдалась в гранулемах. MMP2 — протеаза, разрушающая клеточные мембраны. Основным источником MMP2 являются клетки воспалительного инфильтрата и очагов ангиогенеза, сохраняющиеся на стадии репарации, что обеспечивает вторичное повреждающее действие. СЛФ характеризовалась высокой экспрессией MMP2. Обращала на себя внимание локализация экспрессии, которая была обнаружена в зонах деструкции базальных мембран в макрофагах, в фибробластах и миофибробластах, расположенных в бронхоальвеолярном.

Ни одно исследование не дало ответ на вопрос, почему у одних пациентов болезнь персистирует, а у других — нет. Однако иммунологическая характеристика клеток саркоидного инфильтрата указывает, что саркоидная гранулема образуется в ответ на персистирующий антигенный стимул, который индуцирует локальный иммунный ответ, опосредованный Th1 клетками. Вследствие их хронической стимуляции макрофаги локально вырабатывают медиаторы воспаления, что приводит к скоплению Th1 клеток в месте развития воспаления и способствуют развитию гранулемы. Но стоит заметить, что невозможно ответить, что приводит к резкой отрицательной динамике течения заболевания и развития выраженного фиброза и «сотового легкого».

Все дело в гранулемах и в их клеточном составе. Это становится понятно при анализе экспрессии иммуногистохимических маркеров. Между воспалительными клетками внутри саркоидных гранул происходят многочисленные молекулярные и иммунологические взаимодействия. Макрофаги выделяют многочисленные медиаторы для модуляции функций фибробластов.

Таблица 1. — Экспрессия бимолекулярных маркерах в клетках моноцитарного происхождения в клетках гранулемах

баллы	TIMP4	FGF-b	TGF-β	EGF	IGF1
СФЛ	4,2	2	0,4	0,2	4,6
СЛ	0	0	0,4	0	2

Пролиферация фибробластов может быть вызвана фактором некроза опухоли-альфа (ФНО-α), трансформирующим фактором роста-бета (ФНО-β), интерлейкином-1-бета (ИЛ-1β), фибронектином и инсулиноподобным фактором роста-1. ИФР-1). TNF-α вызывает альвеолит и повреждение эпителиальных клеток в отсутствие других факторов. TGF-β и IGF-1 индуцируют синтез коллагена, тогда как IFN-γ и простагландин E2 (PGE2) подавляют выработку коллагена. TNF-α и IL-1β могут индуцировать секрецию PGE2, в то время как IFN-γ снижает ее. Интерстиций далее модифицируется секретирруемыми коллагеназами, индуцированными в фибробластах. Альвеолярные макрофаги также модулируют пролиферацию пневмоцитов II типа. В целом легочный фиброз модулируется воспалительными клетками, в основном макрофагами, в альвеолярных пространствах и в самой гранулеме.

Таблица 2. — Экспрессия бимолекулярных маркерах в клетках моноцитарного происхождения в клетках гранулемах

Гранулемы	MMP1	MMP2	MMP7	TNF-α
СЛФ	4	5	4,8	2,7
СЛ	2,9	2,1	2,5	2,8

Иммуногистохимический анализ саркоидоза легких выявил высокую экспрессию факторов роста в гранулемах. В гранулемах воспалительный инфильтрат был представлен пулом клеток, в которых наблюдалась высокая экспрессия металлопротеаз (MMP1, MMP2, MMP7). В гранулемах при саркоидозе с фиброзом наблюдается тканевая пролиферация, деструкция и большое количество клеток: альвеолярные макрофаги, гигантские многоядерные клетки гранулемы.

Иммуногистохимический анализ саркоидоза легких выявил высокую экспрессию факторов роста в гранулемах и эпителиоидных клетках. MMP2 — протеаза, разрушающая клеточные мембраны. Основным источником MMP2 являются клетки воспалительного инфильтрата и очагов ангиогенеза, сохраняющиеся на стадии репарации, что обеспечивает вторичное повреждающее действие. Отмечалась также высокая экспрессия MMP1, что свидетельствует о поражении респираторных отделов ацинусов и микрососудов. Высокая экспрессия MMP7 при легочном саркоидозе с фиброзом также указывает на высокую степень разрастания ткани. СФЛ характеризовалась наличием гранулем и мозаичным поражением альвеол с развитием острых изменений в виде апоптоза эпителиоцитов, лимфогистиоцитарной инфильтрации, васкулита, склеротических изменений.

Анализируя полученные результаты, мы можем утверждать, что формирование гранулем является триггером для развития массивного фиброза. Однако стоит заметить, что это происходит не всегда, а лишь при активации клеточного окружения внутри гранулемы. Саркоидоз легких с фиброзом отличается от саркоидоза легких без фиброза более высокой агрессивностью и профибротической активностью альвеолярных макрофагов и эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток гранулем, продуцирующих значительно больше металлопротеиназ и факторов роста.

При саркоидозе отмечалось наличие мозаичности поражений, представленных сочетанием интерстициального воспаления с грубыми склеротическими изменениями, миофибробластическими фокусами и участками непораженной ткани.

Морфологическая картина и высокие уровни экспрессии маркеров повреждения и репарации, локализующиеся в клетках гранулем, свидетельствуют в первую очередь о глубоком вовлечении зон ниш стволовых клеток на всех уровнях респираторных отделов легкого в процессы повреждения с развитием тромбоза микрососудов, разрушением базальных мембран всего ацинуса, выраженным апоптозом эпителиоцитов и высоким уровнем экспрессии металлопротеиназ и репарации с развитием неоангиогенеза и «миофибробластических» фокусов при высокой активности факторов роста, вызывающих пролиферацию эпителиоцитов и клеток с иммунофибробластическим фенотипом в этих зонах.

Таким образом, согласно данным проведенного исследования показано, что в патогенезе и морфогенезе саркоидоза важнейшую роль играет вовлеченность в процесс саркоидных гранулем легочной ткани. Глубина повреждения с захватом нескольких зон одновременно, с разрушением эпителиальных базальных мембран в последующем определяют ход репаративных процессов, структурные перестройки и в конечном счете — развитие фиброза. Вероятно, что в основе развития фиброза при саркоидозе лежит более высокая агрессивность и профибротической активностью альвеолярных макрофагов и эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток гранулем, продуцирующих значительно больше металлопротеиназ и факторов роста.

Вероятно, что эти клетки, можно рассматривать как маркерные, активность которых свидетельствует о патологической развитии фиброза в тканях легкого. Данный метод можно использовать для диагностики и прогноза для пациентов с саркоидозом. На данный момент используется диагностика по средствам компьютерной томографии, что не дает возможность полноценно оценить процесс развития фиброза. Использование нашей маркерной планшеты, позволит более четко определять для врача последующую терапию.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Коган Е.А. Фиброзирующий альвеолит — современные аспекты проблемы. Архив патологии. 1995; 1 (4): 5–11. / Kogan E.A. Idiopathic pulmonary fibrosis: current aspects. Arkhiv patologii. 1995; 1 (4): 5–11 (in Russian).
2. American Thoracic Society / European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 277–304. www.atsjournals.org
3. Bouros D., Nicholson A.C., Polychronopoulos V., du Bois R.M. Acute interstitial pneumonia. Eur. Respir. J. 2000; 15 (8): 412–418.
4. Nicholson A.G. Classification of idiopathic interstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup. Histopathology. 2002; 41: 381–391.
5. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н. и др. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство. М.: Литтeрра; 2007. / Kogan E.A., Kornev B.M., Popova E.N. et al. Interstitial lung disease: Practical handbook. Moscow: Litterra; 2007 (in Russian).
6. Guschall W., Liebertau G., Dittrich I., Schirpke C. Krankheitsdauer und Todesursachen bei Patienten mit fibrosierender Alveolitis. Lungenfibrose. Atem.-Lungenkrkh. 1998; 24 (3): 10–116.

7. Johnson M.A., Kwan S. Snell N.J.C. et al. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*. 1989; 44: 280–288. DOI: 10.1136/thx.44.4.280.
8. Selman M., Ruiz V., Cabrera S. et al. TIMP-1, -2, -3 & -4 in idiopathic pulmonary fibrosis. A prevailing nondegradative lung microenvironment? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2000; 279: 562–574.
9. Turner-Warwick M., Burrows B., Luburich P. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax*. 1980; 35 (4): 593–599.
10. Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis challenges for the future. *Am J. Chest*. 2001; 120: 8–10.
11. Bilder D., O'Brien L.E. Beyond the niche: Tissue-level coordination of stem cell dynamics. *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2013; 29: 107–136.
12. Polak J., ed. *Cell Therapy for Lung Disease*. London: Imperial College Press; 2010.
13. Демура С.А., Коган Е.А., Пауков В.С. Морфология и молекулярные основы повреждения ниши стволовых клеток респираторного ацинуса при идиопатических интерстициальных пневмониях. *Архив патологии*. 2014; 76 (6): 28–36. / Demura S.A., Kogan E.A., Paukov V.S. Morphology and molecular basis of injury of the stem cell niches of respiratory acinus in idiopathic interstitial pneumonias. *Arkhiv patologii*. 2014; 76 (6): 28–36 (in Russian).
14. Andre C., Hampe A., Lachaume P. et al. (January 1997). Sequence analysis of two genomic regions containing the KIT and the FMS receptor tyrosine kinase genes. *Genomics*. 1996; 39 (2): 216. DOI: 10.1006/geno.1996.4482. PMID 9027509.
15. Atlasi Y., Mowla S.J., Ziaee S.A.M. et al. OCT4 Spliced variants are differentially expressed in human pluripotent and nonpluripotent cells. *J. Stem Cells*. 2008; 26 (12): 3002–3267. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0530.
16. Yarden Y., Kuang W.J., Yang-Feng T. et al. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J*. 1987; 6 (11): 3341–3351. PMID 2448137.
17. Schweizer J., Bowden P.E., Coulombe P.A. et al. New consensus nomenclature for mammalian keratins. *J. Cell. Biol.* 2006; 174 (2): 169–74. DOI: 10.1083/jcb.200603161. PMC 2064177. PMID 16831889.
18. Suga H., Matsumoto D., Eto H. et al. Functional implications of CD34 expression in human adipose-derived stem / progenitor cells. *Stem Cells Dev*. 2009; 18 (8): 1201–1210. DOI: 10.1089/scd.2009.0003. PMID: 19226222.
19. Nakaya Y., Kuroda S., Katagiri Y.T. et al. Mesenchymal-epithelial transition during somitic segmentation is regulated by differential roles of Cdc42 and Rac1. *J. Dev. Cell*. 2004; 7 (3): 425–438.
20. Aho S., Uitto J. (March). 180-kD bullous pemphigoid antigen / type XVII collagen: tissue-specific expression and molecular interactions with keratin 18. *J. Cell. Biochem*. 1999; 72 (3): 356–367. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4644(19990301) 72:3<356: AID-JCB5>3.0.CO;2-M. PMID 10022517.
21. Ueda Y., Fujita J., Bando S. et al. Expression of cytokeratin 19 mRNA in human lung cancer cell lines. *Int. J. Cancer*. 1999; 81 (6): 939–943.
22. Zvaifler N.J. Relevance of the stroma and epithelial-mesenchymal transition (EMT) for the rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther*. 2006; 8 (3): 210.
23. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer*. 2002; 2: 442–454.

-
24. Thiery J.P., Sleeman J.P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006; 7: 131–142.
 25. Auersperg N., Pan J., Grove B.D et al. E-cadherin induces mesenchymal-to-epithelial transition in human ovarian surface epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 6249–6254.
 26. Baum B., Settleman J., Quinlan MP. Transitions between epithelial and mesenchymal states in development and disease. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2008; 19 (3): 294–308.
 27. Davies J.A. Mesenchyme to epithelium transition during development of the mammalian kidney tubule. *Acta. Anat.* 1996; 156 (3): 187–201.
 28. Herbst R.S. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59 (Suppl. 2): 21–26. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.041.PMID

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ОПТИМИЗАЦИИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЭНУРЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Организация: ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России

Проектная команда: Комарова Ж.В.¹, Морозов В.И.², Пантелеев В.В.³

1. Врач-ординатор 2 года обучения НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина

2. Доктор медицинских наук, детский уролог, детский хирург, проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета

3. Уролог, андролог, кандидат медицинских наук, сотрудник отдела уродинамики и нейроурологии, заведующий учебно-образовательным отделом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина

ВВЕДЕНИЕ И АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Энурез считается широко распространенным заболеванием детского возраста. Известно, что 20-25% детей в возрасте 4-х лет и 10% детей в возрасте 7 лет имеют частые эпизоды недержания мочи [1-3]. Распространенность данного заболевания варьирует в зависимости от возраста и колеблется в пределах 0,5 — 25%, уменьшаясь с возрастом [4]. Пик заболевания отмечается в возрасте 5 лет (до 15-25%) [5-7]. Данное заболевание часто имеет глубокое психологическое и социальное воздействие на детей и их семьи, отрицательно сказываясь на эмоциональном статусе и социальной жизни ребенка и его родителей.

Но несмотря на распространенность заболевания, на сегодняшний день нет единого подхода к ведению больных с энурезом, отсутствуют единые критерии формирования диагноза. Лечение энуреза требует привлечения мульти-дисциплинарной команды специалистов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДЫ

Цель исследования — подбор эффективных алгоритмов лечения энуреза у детей и подростков с учетом патогенеза развития заболевания.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено нерандомизированное исследование без контрольной группы.

Критерии включения:

- возраст 5-15 лет
- клинически диагностированный энурез
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании

Критерии невключения:

- наличие противопоказаний к проведению электрофореза — сердечная недостаточность II-III, острые гнойно-воспалительные заболевания, лихорадка, тяжелая форма бронхиальной астмы, нарушение целостности кожи в местах наложения электродов, злокачественные новообразования;
- наличие ХБП с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин;

- гипонатриемия, в том числе в анамнезе

Критерии исключения:

- индивидуальная непереносимость препаратов десмопрессина

Условия проведения — Детская Республиканская клиническая больница, г. Казань

Продолжительность исследования — 12 месяцев.

Описание медицинского вмешательства:

Для исследования было отобрано 110 пациентов. Все пациенты были разделены на 3 группы. 1 группа (n=6) — дети с клинической симптоматикой первичного энуреза (монотонное течение, раннее начало, отсутствие «сухого» периода, отсутствие со стороны ребенка переживаний, критики по поводу своего заболевания, сопровождалось задержкой психического развития, умственной отсталостью). 2 группа (n=69) — дети со вторичным энурезом (чаще связано с воздействием патологических факторов: инфекций, острых или хронических интоксикаций, травм, имеется «сухой» период, дети достаточно критичны к своему состоянию, если заболевание не привело к ослаблению высших нервно-психических функций). 3 группа (n=35) — пациенты имеющие признаки как первичной формы энуреза, так и вторичной формы.

У всех пациентов был тщательно собран и изучен семейный анамнез по данному заболеванию. Проведено наблюдение за суточными ритмами произвольных мочеиспусканий и соотнесение их с количеством выпитой жидкости в течение суток, также проводилось исследование антидиуретического гормона в крови. Всех детей с энурезом консультировал детский психолог.

Пациенты 2 и 3 групп были обследованы в два этапа.

1 этап (урологический) — обследование мочевыводящей системы ребенка — включал в себя клинические анализы крови и мочи, (антидиуретический гормон (вазопрессин) в крови), урофлоуметрию, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря до и после микции, рентгеноконтрастные методы исследования мочевыводящих путей.

2 этап (неврологический) — оценка перинатального анамнеза и неврологического статуса ребенка, оценка психомоторного развития с целью уточнения топике поражения нервной системы. Проводились параклинические методы обследования: Изучение перинатального анамнеза (шкала Апгар), неврологический осмотр больных (оценка их моторного развития, возможные нарушения осанки, оценка проприоцептивных рефлексов), электрофизиологические методы диагностики: электромиография (ЭМГ), эхоэнцефалография (ЭХО-ЭГ), электроэнцефалография (ЭЭГ), спондилография, МРТ спинного мозга.

При разработке алгоритмов лечения учитывались патогенетические механизмы, приводящие к развитию той или иной формы энуреза, выявленные в ходе обследования детей. Для пациентов первой группы в качестве стандарта лечения был выбран препарат «Антиква®Рапид» (десмопрессин ацетат). Все пациенты указанной группы принимали препарат в дозе 120 мкг 1 раз в сутки ежедневно в течение 3 месяцев (по 60 мкг в последнюю неделю лечения). Подбор терапии во второй группе проводился с учетом установленного уровня поражения нервной системы. Пациентам с выявленной патологией головного мозга назначались витамины группы В, ноотропы (пикамилон или пантокальцин), фолиевая кислота. Пациенты с синдромом гипервозбудимости (синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости) получали тенотен детский. Дополнительно к основной терапии назначались: спазмекс (троспия хлорид) — по 5 мг в сутки в 2 приема, свечи с папаверином или красавкой 1 раз на ночь ректально в течение 10 дней, парафино-озокеритовые аппликации (№10) одновременно с 2-х полей: на область мочевого пузыря и нижнегрудной-поясничный отдел позвоночника. Также принудительный ритм мочеиспускания через каждые 2–2,5 ч. У детей с родовой травмой шейного отдела позвоночника назначался электрофорез с 1% раствором

эуфиллина на пораженную область курсами по 10-12 процедур. Алгоритм лечения детей с миелодисплазией пояснично-крестцового отдела спинного мозга включал в себя: электрофорез со спазмолитиками по продольной методике на область L1-S1 сегменты спинного мозга (зона кровоснабжения артерии Депрож-Готтерона) по 10-12 процедур на курс. Параллельно с этим пациенты принимали витамины группы В, пикамилон, фолиевую кислоту, а также получали тонизирующий массаж пояснично-крестцовой области, проводилась лечебная физкультура, направленная на укрепление мышц промежности по Кегелю.

В третьей клинической группе пациентов лечение проводилось в два этапа. Первый этап соответствовал протоколу лечения детей с вторичным энурезом. Лечение осуществлялось в условиях дневного урологического стационара на базе поликлиники ДРКБ МЗ РТ. Второй этап соответствовал протоколу лечения детей с первичным энурезом и проводился амбулаторно по месту жительства.

Лечение пациентов всех трех клинических групп проводилось курсами, через каждые три месяца (по принципу «этапного лечения») вплоть до полного излечения. Критерием выздоровления считали отсутствие ночных эпизодов недержания мочи (или допускался «как случайность» один случай ночного энуреза) за 3 месяца после отмены лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разграничивая заболевание по этиологии и патогенезу, нам удалось добиться полного излечения энуреза у всех 110 больных.

У 2 из 6 детей первой группы, где прослеживалось нарушение циркадного ритма выработки антидиуретического гормона в ночное время, отметилось выздоровление после первого курса лечения. У 4 детей этой же исследуемой группы после второго курса лечения.

Во второй исследуемой группе, где механизм заболевания зависит от уровня поражения нервной системы, у 52 детей из 69 человек — выздоровление после второго курса лечения. У 17 детей выздоровление после третьего курса.

В третьей исследуемой группе у 27 детей из 35 человек — выздоровление после второго курса лечения. У 8 детей выздоровление после третьего курса терапии.

Успешные результаты проведенного исследования позволяют утвердить, что патогенез заболевания у детей в каждой клинической группе имеет свои особенности.

У детей первой группы вследствие нарушения циркадного ритма выработки антидиуретического гормона в ночное время продуцировалось большое количество мочи, превышающее физиологические резервуарные возможности мочевого пузыря в этом возрасте.

У детей второй и третьей группы механизм заболевания зависит от уровня поражения нервной системы. При церебральном и цервикальном уровне поражения нервной системы определялось высокое внутрипузырное давление и частые некоординированные сокращения мочевого пузыря, что и обуславливало «упускание» мочи во время сна. При поражении терминальных отделов спинного мозга (миелодисплазии) имела место тазовая дисфункция по типу задержки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом этиологических факторов можно выделить три основные клинические формы энуреза у детей: первичный, вторичный и смешанные формы энуреза. Детей с генетически-обусловленным первичным энурезом целесообразно лечить амбулаторно в условиях поликлиники препаратом Антиква® Рапид с участием педиатра.

Детей с вторичной и смешанной формой энуреза целесообразно лечить в дневном стационаре при участии врача — уролога и консультативной помощью невролога.

Лечение энуреза в стационаре показано только детям с вторичной и смешанной формой энуреза при наличии у них уродинамических нарушений и воспалительных изменений со стороны мочевыводящих путей. Затем лечение проводится амбулаторно по месту жительства Антиква® Рапидом по протоколу лечения первичного энуреза.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. de Jonge GA. Epidemiology of enuresis: a survey of the literature. In Kovin I, MacKeith RC, Meadows SR eds, Bladder Control and Enuresis. London: Heinemann, 1973: 39–46
2. Fergusson DM, Hons BA, Horwood LJ, Shannon FT. Factors related to the age of attainment of nocturnal enuresis. Behav Psychother 1986; 78: 884–90
3. Foxman B, Valdez RB, Brook RH. Childhood enuresis: prevalence, perceived impact, and prescribed treatments. Pediatrics 1986; 77: 482–7
4. Папаян А.В. Энурез у детей (Под ред. акад. Наточина Ю. В.). Санкт-Петербург: Фолиант, 1998. — 79 с [Parayan A.V. Enuresis in children (Ed. acad. Natchina Yu. V.). St. Petersburg.: Foliant, 1998. — 79 p (inRuss.)]
5. Делягин В.М. Лечение первичного ночного неосложненного энуреза с применением назального спрея Десмопрессина: Методические рекомендации No 21. М.: б/и, 2009: 2. [Delyagin V. M. Treatment of primary nocturnal uncomplicated enuresis with the use of nasal spray Desmopressin: Methodological recommendations No. 21. Moscow (inRuss.)]
6. Морозов В.И. Салихова Л.Т. Клинические формы ночного недержания мочи у детей // Педиатрия. — 2015 — №3 (том 94). — с 196-200. [Morozov V. I. Salikhova L. T. Clinical forms of nocturnal urinary incontinence in children // Pediatrics. — 2015-No. 3 (page 94). — from 196-200. (inRuss.)]
7. Морозов В.И. Лечение нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и вторичного энуреза у детей и подростков// Экспериментальная и клиническая урология. — 2018. — №4. -с.104-109. [Morozov V. I. Treatment of neurogenic bladder dysfunction and secondary enuresis in children and adolescents// Experimental and clinical urology. — 2018. — №4. -p.104-109. (inRuss.)]

ПОВЫШЕНИЕ ЦИФРОВОЙ ГОТОВНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Организация: КОГБУЗ «Кировская городская больница №2»,
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Проектная команда: Коробейникова А.Н.¹, Исаева А.В.²

1. Кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, КОГБУЗ «Кировская городская больница №2»

2. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время идет бурное развитие информационных технологий в медицине. Востребованность среди врачей и пациентов объясняется тем, что с их помощью удается достигнуть координации усилий здравоохранения и ожиданий населения в части обеспечения доступности здравоохранения [1].

С 2000 года началось активное развитие различных телемедицинских технологий, стали появляться первые интернет-ресурсы для проведения дистанционных консультаций пациентов [2,3].

Одним из направлений современных медицинских цифровых технологий является дистанционный мониторинг состояния здоровья пациентов. Появление и развитие новых гаджетов для мониторинга различных показателей организма стало прорывной технологией в медицине. Согласно недавно опубликованному отчету компании GlobalData, рынок носимых устройств в 2019 г. составлял почти \$27 млрд и, вероятно, вырастет до \$64 млрд к 2024 г. [4].

При этом среднегодовой темп роста в период с 2020 по 2027 год составит 40,6%, а показатель для кардиомониторов прогнозируется на уровне 41,8% в год [5].

В 2020 году был проведен обзор публикаций по использованию дистанционного мониторинга за состоянием здоровья пациентов в PubMed за период 2000-2018 гг. Наиболее популярной ожидаемо оказалась стратегия наблюдения с использованием беспроводных носимых устройств и приложений для смартфонов (75,7%). Помимо этого, 17,6% исследований включали в себя элементы телеобразования, а 24,6% — телеконсультации. Авторы обзора пришли к заключению, что дистанционный мониторинг в сочетании с дистанционным консультированием максимизирует эффективность лечения и ухода за пациентами, и растущее количество публикаций доказывает высокий интерес к теме [6].

При внедрении телемедицинских технологий ожидается повышение уровня ранней диагностики, усиление контроля за терапией, сокращение сроков реагирования на патологические отклонения и медицинские инциденты [7].

Наиболее часто тема дистанционного мониторинга поднимается среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности хронической сердечной недостаточностью.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является значимой медико-социальной и экономической проблемой, характеризуется выраженным, прогрессирующим ухудшением качества жизни (КЖ) и снижением трудоспособности [8].

Основные задачи лечения пациентов с ХСН — это устранение симптомов заболевания, улучшение качества жизни и прогноза, снижение количества госпитализаций; при этом снижение смертности и числа госпитализаций является главным критерием эффективности терапевтических мероприятий [9,10].

В многоцентровом Европейском исследовании iCOR дистанционный контроль состояния здоровья пациентов с ХСН с помощью видеоконференцсвязи и телеметрии биопараметров сопровождался достоверным снижением частоты эпизодов острой левожелудочковой недостаточности с 56% до 22% и уменьшением стоимости случаев лечения с 8163€ до 4993€ за 6 месяцев [11]

В 2018г. опубликованы результаты проспективного, рандомизированного, контролируемого исследования TIM-HF2 [12], в котором изучалось влияние телемониторинга на смертность пациентов с ХСН. Использование дистанционного мониторинга позволило снизить смертность от всех причин: частота общей смертности составила в группе с применением дистанционного мониторинга 7.86 (95% ДИ 6.14-10.1) против 11.34 (9.21-13.95) во группе со стандартным ведением на 100 пациенто-лет.

Использование телеметрии у пациентов с ХСН доказало свою эффективность в снижении частоты госпитализации и риска неблагоприятных исходов. По данным пилотного проекта LINK-HF (Stehliketal, 2020г., n=100) [13], использование мультисенсорных нагрудных патчей позволило за неделю до развития клинических проявлений выявлять признаки декомпенсации ХСН, что способствовало уменьшению количества госпитализаций за счет своевременной коррекции терапии.

Существуют определенные трудности использования программ дистанционного мониторинга, связанные с низкой мотивацией пациентов, техническими и экономическими проблемами, требующие поиска решений. Так, несмотря на очевидную пользу, по данным проекта Суханова М.С. и соавторы [14] основной причиной среди выбывших из программы через 3 месяца является сознательный отказ пациентов (58%). Проект PASSION-HF по использованию искусственного интеллекта в ведении пациентов с ХСН, определяет одной из задач - повышение вовлеченности пациентов [15].

В то же время ряд исследователей не нашли определенных доказательств относительно влияния телемедицинских технологий на улучшение состояния здоровья пациентов [16].

Имеются сообщения об отсутствии влияния телеметрического контроля на снижение госпитализаций и смертности от всех причин, к тому же использование телемедицинских технологий может увеличивать затраты на здравоохранение. Особую проблему представляют доказательства причинно-следственных отношений в комплексе дистанционной поддержки клинических решений и своевременного реагирования [17].

В 2020году было опубликовано исследование OSICAT [18], включавшее 937 пациентов, поступивших с острой сердечной недостаточностью в стационар. Пациентов разделили на группы: в одной (n=482) применяли телемониторинг, в другой (n=455)-стандартное ведение больных. В результате не было выявлено существенных различий в смертности от всех причин (18,9% против 19,6% соответственно).

Использование приложений для дистанционного мониторинга имеет как свои преимущества, так и недостатки. В частности, плюсом можно считать повышение уровня вовлеченности пациента в заботу о собственном здоровье. Многие авторы отмечают наличие неудовлетворенного спроса на любые технологии, позволяющие повысить этот показатель [19]. Ряд зарубежных медицинских учреждений выстраивают стратегии по повышению вовлеченности пациентов на фоне растущего массива доказательных данных в пользу того, что высокий ее уровень не только положительно сказывается на клинических исходах, но и позволяет существенно сократить затраты национальных систем здравоохранения [20].

Помимо преимуществ применения дистанционных технологий существует ряд ограничений к их применению. В первую очередь здесь выделяется поколенческий и социальный разрыв в доступе к технологиям и владении ими. Так несмотря на то, что количество пользователей носимых устройств по всему миру удвоилось с 2014 по 2016 год, 36% из них составили «миллениалы» — относительно молодые люди, родившиеся в 1985 году и позднее [21].

Также серьезным поводом для беспокойства остается защищенность каналов передачи данных. Многие люди отказываются от технологий отслеживания биометрических данных, опасаясь за сохранность личной информации. В некоторых случаях у пациентов, все же решившихся на применение трекеров, отмечаются признаки повышенной тревожности и депрессии [22,23].

Кроме того, для применения технологии дистанционного мониторинга необходимо учитывать время и трудозатраты врача на регулярный просмотр результатов анализов, выполняемых пациентами на дому, и на дистанционное общение врача с пациентом в рамках мониторинга, автоматизировать уведомление врача об отклонениях в результатах анализов, требующих внимания врача, автоматизировать и персонализировать обратную связь от врача пациенту для повышения эффективности мотивации к изменению поведения пациента [24].

Одна из основных причин низкой распространенности использования телемедицинских технологий и дистанционного мониторинга является низкая цифровая грамотность населения. Понятие цифровой грамотности выделили еще в конце XX века, когда интернет только зарождался. Согласно монографии П. Гилстера цифровая грамотность — это способность понимать и использовать распространяемую при помощи компьютеров информацию в разных форматах и из разных источников [25]. Спустя десятилетие, в связи с повсеместным распространением интернет-технологий, Fieldhouse and Nicholas (2008) предложили термины «грамотность» (literacy) и «свободное владение» (fluency) для описания навыков пользователей находить и критически оценивать информацию в цифровом пространстве [26].

В настоящее время разработано достаточно много моделей оценки уровня цифровой грамотности зарубежными и отечественными институтами: Институт статистики ЮНЕСКО (Guide to Measuring Information and Communication Technologies (ICT) in Education); Евростат (разработаны анкеты для бизнеса и для населения/домохозяйств); Международный союз электросвязи (разработано Руководство МСЭ по измерению доступа к информационно-коммуникационным технологиям (ИКТ) и их использования на уровне домохозяйств и отдельных лиц); Партнерство по измерению ИКТ (WSIS) (подготовлен список ключевых показателей и методических рекомендаций ИКТ инфраструктура, использование домохозяйств и населением, ИКТ в бизнесе, ИКТ в образовании. Joint proposal of ICT indicators for the Sustainable Development Goal (SDG) indicator framework) [27]

Большое исследование, проведенное Высшей школой экономики [28], показывает, что цифровая грамотность населения достаточно неоднородна и существуют так называемые «разрывы». Так, владение выбранными для анализа навыками в сфере информационных технологий в разы отличается у респондентов, проживающих в городском или сельском поселении, обладающих высшим, профессиональным или общим образованием. Независимо от наличия Интернета, социально-демографические и социально-экономические факторы существенным образом определяют наличие навыков у респондентов при использовании компьютера и Интернета. Используемая в исследовании шкала DigCompSAT достаточно громоздка и сложно используется в рутинной врачебной практике. Кроме того, следует учитывать, что категория пациентов с сердечно-сосудистой патологией — это особая когорта, это в основном пациенты пожилого возраста, полиморбидные, с низким когнитивным уров-

нем из-за сопутствующих неврологических и психических проблем. Поэтому в медицине существует реальная потребность в разработке удобного и простого опросника для оценки цифровой грамотности пациентов, что в перспективе позволит более широко внедрять телемедицинские технологии в медицинскую практику.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОСНОВНОГО ЭТАПА

Суть основного этапа работы — разработка, внедрение и оценка эффективности обучающих программ по повышению цифровой готовности пациентов с ХСН.

Основная идея (цель): повысить уровень цифровых навыков пациента для более активного его вовлечения в заботу о своем здоровье с применением дистанционных технологий.

ЗАДАЧИ

1. Разработать и валидизировать опросник по оценке цифровой готовности пациентов с ХСН;
2. Оценить исходный уровень цифровой готовности пациентов с ХСН в России;
3. Разработать обучающую программу для пациентов с ХСН по развитию навыков цифровой грамотности, цифровых компетенций и повышения цифрового доверия, методологию обучения им, способы оценки полученных знаний у пациентов;
4. Внедрить разработанные обучающие программы для пациентов с ХСН;
5. Оценить эффективность обучения и его роль во влиянии на приверженность к лечению, качество жизни, уровень самопомощи пациентов с ХСН.

СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНОГО ЭТАПА РАБОТЫ

Этап 0. Пилотный проект для определения уровня цифровой готовности пациентов с ХСН

В рамках настоящего исследования перед нами стояла задача изучить, насколько пациенты с ХСН готовы к более широкому внедрению телемедицинских сервисов при оказании им медицинской помощи. Для этого изучался уровень их цифровой готовности. В контексте внедрения цифровых технологий, это означает, что пациент согласен и (или) желает использовать предлагаемые ему цифровые решения и понимает, как это можно сделать, а также чувствует безопасность и надежность при их использовании.

- База для проведения исследования — межрайонный центр ХСН ГАУЗ СО «ЦГБ №20», г. Екатеринбург.
- Тип исследования — кросс-секционное исследование
- Объект исследования — цифровая готовность пациентов с ХСН

План исследования

- проведение опроса пациентов с ХСН (опросники заполнялись online в поликлинике и стационаре и очно в стационаре ГАУЗ СО «ЦГБ №20»). Исследование предусматривалось заполнение трех опросников — оценка когнитивных способностей больных по валидизированному опроснику Mini-Cog (приложение 1), оценку способности больных с ХСН к самопомощи по валидизированной шкале EHFSBS-9 (приложение 2) и опрос по специально разработанной авторами анкете по изучению цифровой готовности пациентов с ХСН на веб-платформе (приложение 3)
- Статистический анализ данных — MS Excel 2021 и jamovi.

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст опрошенных больных с ХСН составил 64 (54;81) года (19-91 год), женщин 55,6% (n=30), мужчин 44,4% (n=24).

Таблица 1. Характеристика пациентов, принявших участие в пилотном проекте по изучению цифровой готовности пациентов с ХСН

Показатель	Категория	Доля (% (абс.))
Пол	Женский	55,6% (30)
	Мужской	44,4% (24)
Место опроса пациентов	Стационар	87% (47)
	Онлайн-опрос	13% (7)
Социальный статус	Трудоспособного возраста, работает	24% (13)
	Трудоспособный, не работает	11,1% (6)
	Пенсионного возраста, работает	68% (34)
	Пенсионного возраста, не работает	1,7% (1)
Образование	Среднее	31,3% (17)
	Средне-специальное	37,5% (20)
	Высшее	31,3% (17)
Место проживания	Город	89,6% (43)
	Село	10,4% (11)
Наличие телефона	Смартфон	50% (27)
	Кнопочный телефон	50% (27)
	Нет телефона	0
Наличие компьютера	Стационарный ПК/ноутбук	59,2% (32)
	Нет	40,7% (22)
Доступ к сети Интернет	Нет	35,2 (19)
	Мобильный интернет	25,9% (14)
	Мобильный+стационарный интернет	38,9% (21)

Следующим этапом работы был анализ блоков цифровой компетентности, цифровой грамотности и цифрового доверия (таблица 2).

Таблица 2. Структура цифровой готовности пациентов с ХСН

П/н	Вопрос	Доля пациентов, ответивших утвердительно
Блок 1. Цифровые компетенции		
1.1	Пользуетесь ли вы в повседневной жизни мессенджерами?	50%
	Пользуетесь ли вы в повседневной жизни электронной почтой?	35,20%
	Пользуетесь ли вы в повседневной жизни социальными сетями?	31,30%
	Пользуетесь ли вы в повседневной жизни приложениями на смартфоне?	38,90%
1.2	Умеете ли Вы с помощью персонального компьютера или мобильного телефона совершить аудио или видео-звонок?	63%
	Умеете ли Вы с помощью персонального компьютера или мобильного телефона отправить электронную почту?	33,30%

П/н	Вопрос	Доля пациентов, ответивших утвердительно
	Умеете ли Вы с помощью персонального компьютера или мобильного телефона отправить изображение или файл?	38,90%
	Умеете ли Вы с помощью персонального компьютера или мобильного телефона заказать государственную услугу?	29,60%
	Умеете ли Вы с помощью персонального компьютера или мобильного телефона заказать авиа- или железнодорожный билет?	22,20%
	Умеете ли Вы с помощью персонального компьютера или мобильного телефона отследить почтовое отправление?	20,40%
1.3	Использовали ли Вы Единый портал государственный услуг для решения проблем со своим здоровьем?	9,30%
1.4	Получали ли Вы телемедицинскую консультацию врача?	1,90%
Блок 2. Цифровая грамотность		
1.	Знаете ли Вы о том, что в рамках Национальной программы осуществляется цифровизация здравоохранения, включая телемедицину и сервисы (приложения) для граждан?	46,30%
2.	Известно ли Вам, что Министерство здравоохранения сейчас создает единый цифровой контур, в рамках которого пациенты смогут получать медицинские услуги в цифровом виде?	37,00%
3.	Известно ли Вам о том, что сейчас можно получить телемедицинскую консультацию врача по ОМС?	35,20%
4.	Знаете ли Вы о существовании мобильных приложений для контроля здоровья (например, приложения для больных сахарным диабетом, гипертонией, ожирением, приложения для напоминания о приеме лекарств)?	31,50%
Блок 3. Цифровое доверие		
1.	Готовы ли Вы передавать/получать информацию, содержащую данные о Вашем состоянии здоровья по защищенному каналу, в целях организации медицинской помощи?	57,40%
2.	Готовы ли Вы получать консультацию врача с использованием телемедицинских технологий (с помощью мобильных приложений, персональных компьютеров)?	48,10%
3.	Применимы ли на Ваш взгляд телемедицинские технологии в медицине?	57,40%

Полученные в пилотном исследовании данные об уровне цифровой готовности требуют проведения дальнейшего изучения данного показателя на больших выборках пациентов с различными заболеваниями для поиска достоверных различий и статистически значимых взаимосвязей, разработку нового опросника/коррекцию существующего, который удовлетворит бы клиническим и научным запросам.

Этап 1. Разработка и валидизация опросника для оценки цифровой готовности пациентов с ХСН.

Одной из задач данного исследования является разработка опросника для пациентов с ХСН по оценке цифровой готовности (ЦГ), который можно было бы применять в динамике, оценивая уровень ЦГ до и после обучения.

Данный опросник должен не столько оценивать собственно компетенции пациента, а то, насколько они внедрены в его повседневную жизнь, чтобы иметь возможность проанализи-

ровать эффективность обучения по цифровым навыкам. Опросник должен быть легко выполнен как на бумаге, так и в онлайн-формате, иметь простые и прозрачные формулировки, быть ограниченным по времени, интерпретация теста не должна вызывать затруднения.

С помощью статистической программы планируется провести оценку внешней валидации с оценкой коэффициента согласованности; анализ надежности с определением коэффициента альфа Кронбаха; корреляционный ранговый анализ Спирмена. Также возможна оценка чувствительности и специфичности путем использования ROC-анализа.

Этап 1. Разработка обучающих программ для пациентов по цифровой готовности.

Разработка и внедрение таких программ поможет пациентам лучше ориентироваться в современных технологиях, поможет быть уверенными при пользовании медицинскими гаджетами и приборами, повысит уровень цифрового доверия и цифровых компетенций, позволит пациентам более активно вовлекаться в заботу о собственном здоровье и более качественно контактировать с наблюдающим его врачом, пользоваться цифровыми сервисами безопасно.

За время обучения планируется работа по трем направлениям:

1. Цифровые компетенции
2. Цифровая грамотность
3. Цифровое доверие

По каждому направлению будут разработаны обучающие материалы, формы которых представлены в таблице 3.

Таблица 3. Формы обучающих материалов при разработке учебного курса по повышению цифровой готовности

П/н	Направление	Форма работы
1.	Цифровые компетенции	Видео-лекции в записи
		Скрин-касты
		Чек-листы
2.	Цифровая грамотность	Видео-лекции в записи, руководства
3.	Цифровое доверие	Видеолекции в записи, руководства

Обучение будет проходить дистанционно с использованием обучающей платформы GetCourse и мессенджера Telegram. Основные характеристики обучения представлены в таблице 4.

Таблица 4. Основные параметры обучения по повышению цифровой готовности пациентов с ХСН

П/н	Категория	Характеристика
1	Формат обучения	Дистанционное. Теоретическая часть и практическая часть
2	Формы обучения	Видеолекции, скрин-касты, чек-листы, гайды
3	Форма контроля	Теоретическая часть — тестовые задания. Практическая часть — выполнение задания, скриншот выполненного задания высылается куратору в Telegram
4	Продолжительность	1 месяц. Теоретическая часть — 12 дней, практическая часть 18 дней

Первая часть обучения — теоретическая. Пациенту будут представлены видеолекции в записи по основным темам, касающимся цифровой медицины.

Примерный план и трудоемкость теоретической части представлена в таблице 5.

Таблица 5. План и трудоемкость теоретической части

п/н	Название лекции	Формат	Количество часов	Форма контроля
1.	Введение в цифровую медицину	Видеолекция	2	Тест 5 вопросов
2.	Поликлиника на дому (часть 1): правовые и технические аспекты телемедицинских консультаций и дистанционного мониторинга	Видеолекция	2	Тест 5 вопросов
3.	Поликлиника на дому (часть 2): современные медицинские гаджеты и приборы — инструкция по применению	Видеолекция	2	Тест 5 вопросов

После просмотра теоретической части пациент выполняет тестовые задания. Теоретическая часть считается завершенной при условии просмотра всех лекций и выполнения теста после каждой лекции минимум на 3 из 5 баллов.

Примеры тестовых заданий (полужирным начертанием выделены правильные ответы):

1. Для создания таблиц в пакете программ MSOffice (Майкрософт Офис) используется

а) MSWord (Ворд)

б) **MS Exel** (Эксель)

в) MS Access (Аксес)

г) MS PowerPoint (ПоверПойнт)

2. Прибором для измерения уровня насыщения кислорода в крови является

а) тонометр

б) спидометр

в) пульсоксиметр

г) гигрометр

3. Телемедицинская консультация должна оказываться

а) в мессенджере

б) в социальных сетях

в) по телефону

г) на специальной платформе по защищенному каналу связи

После завершения теоретической части пациент приступает к практической части. Примерный план и трудоемкость представлен в таблице 6. Каждое практическое задание будет доступно только после выполнения предыдущего.

Таблица 6. План и трудоемкость практической части

П/н	Компетенция	Форма подачи материала	Форма отчета
1.	Создание электронной почты, отправка писем с вложениями (текстовое, графическое), добавление в папку Избранное	Скрин-каст, чек-лист	Послать куратору со своего почтового адреса 1 текстовый файл и 1 графическое изображение

П/н	Компетенция	Форма подачи материала	Форма отчета
2.	Установка мессенджера (Telegram — обязательно), отправка сообщений, совершение видео-, аудиозвонков	Скрин-каст, чек-лист	Отправить сообщение в Telegram куратору о том, что собираетесь совершить видеозвонок, затем совершить из Telegram видеозвонок куратору
3.	Установка чат-бота в Telegram (@zdorobot)	Скрин-каст, чек-лист	Послать в Telegram куратору скриншот экрана с установленным чат-ботом
4.	Установка мобильного приложения (на выбор: Шагомер/Счетчик выпитой воды/Трекер сна)	Скрин-каст, чек-лист	Послать в Telegram куратору скриншот экрана с установленным приложением
5.	Регистрация на платформе для дистанционного консультирования (на выбор пациента: Япомогу, СберЗдоровье, ЯндексЗдоровье, НаПоправку, Доктис)	Скрин-каст, чек-лист	Послать в Telegram куратору скриншот экрана с установленным приложением
6.	Регистрация на сайте gosuslugi.ru, запись на прием к врачу	Скрин-каст, чек-лист	Послать в Telegram куратору скриншот экрана с расписанием участкового терапевта
7.	Регистрация на сайте моидокументы.рф	Скрин-каст, чек-лист	Послать в Telegram куратору скриншот экрана с личным кабинетом на сайте
	По желанию (самостоятельно) — 1. Отслеживание посылок по трек-номеру на сайте Почты России 2. Работа с сайтом Российских железных дорог для заказа билетов	Скрин-каст, чек-лист	нет

Для каждого пациента предусматривается наличие своего куратора, который будет проверять домашнее задание. Обучение считается оконченным полностью, при условии просмотра всех лекций, выполнения теста после каждой лекции минимум на 3 из 5 баллов, выполнение 6 из 7 практических заданий. Пациенты, прошедшие обучение, переходят на следующий этап — наблюдение.

Этап 2. Набор пациентов для участия в проекте по повышению уровня цифровой готовности пациентов с ХСН.

Планируется провести многоцентровое наблюдательное исследование в нескольких городах России (Екатеринбург, Киров, Кемерово, Москва, Санкт-Петербург, Пермь, Челябинск).

В данную группу будут набраны пациенты от 18 лет, у которых установлен диагноз ХСН (II стадии (IIa и IIб, 2-4 ФК) согласно клиническим рекомендациям [10]. Критерии исключения: диагностированное психическое заболевание, алкоголизм, наркомания, болезнь Альцгеймера, сенильная деменция, выраженная энцефалопатия, беременность, лактация.

Каждый пациент подписывает информированное добровольное согласие на участие в исследовании. На каждого пациента заводится специальная карта (приложение 6), где будут указываться основные социальные и клинические характеристики пациента. Также при включении в исследование пациент заполняет тест Mini-Cog (приложение 1), тест оценки способности больных с ХСН к самопомощи по валидизированной шкале EHFSBS-9 (приложение 2), тест приверженности к лечению MMAS-8 (приложение 4), тест оценки качества

жизни EuroQol-5D с визуально-аналоговой школой (ВАШ) (приложение 5), разработанный тест оценки цифровой готовности. Все данные опросников также заносятся в карту пациента.

По результатам тестирования будет проведен второй этап оценки критериев исключения — в исследование не будут включаться пациенты, набравшие 1-2 балла по шкале Mini-Cog, а также пациенты, у которых нет технических средств для повышения своих навыков цифровой готовности (нет ПК/смартфона, нет постоянного доступа в интернет).

Также планируется набрать сопоставимую контрольную группу, имеющую те же критерии включения и исключения, но которые не будут проходить обучение по цифровой готовности. Данная группа планируется для сравнения с основной группой по критериям цифровой готовности, тесту приверженности к лечению, качеству жизни, уровню самопомощи.

Этап 3. Обучение пациентов

Пациентам, которые имели критерии включения и не имели критериев исключения, будет предложено пройти обучение по повышению цифровой готовности. Длительность обучения — 1 месяц, сначала пациентам будет представлен для изучения теоретический блок (12 дней), затем практический (18 дней). У каждого пациента будет свой куратор в чате Telegram, который будет высылать тесты после теоретического блока, практические задания и будет принимать ответы на тесты и выполненные практические задания.

Этап 4. Наблюдение. Пациенты, окончившие обучение, наблюдаются в течение 1 года.

График наблюдения представлен на рисунке 1.

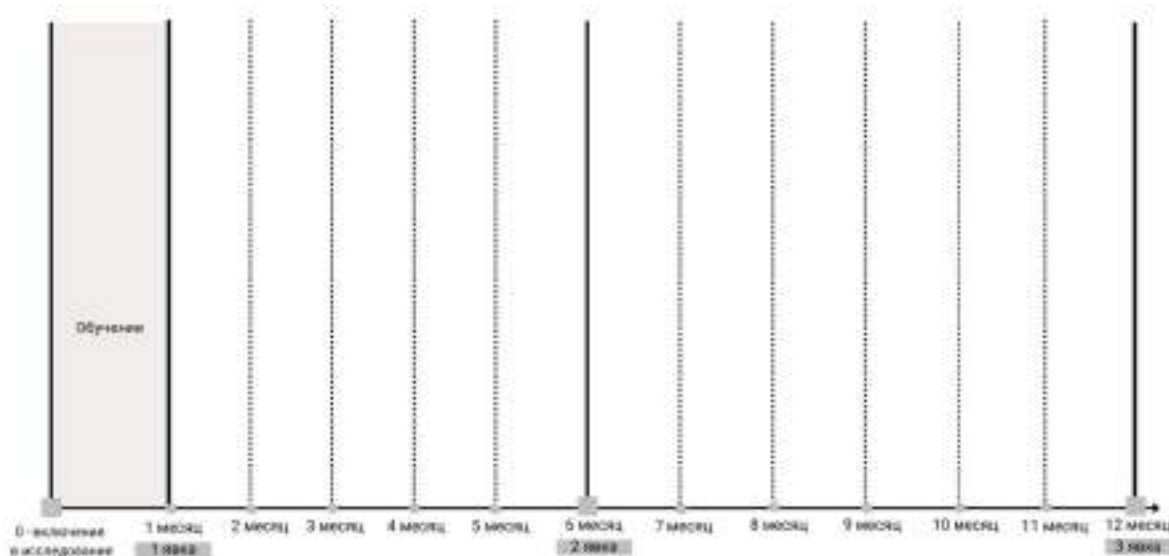


Рисунок 1 — График наблюдения пациентов

Примечание: сплошная черта — очный визит, пунктирная черта — телефонный звонок

Контрольная группа проходит точно такие же этапы наблюдения, однако у них отсутствует этап обучения. Далее все явки и контрольные точки согласно рисунку 1.

Точки контроля — 1 месяц после включения в исследование (сразу после обучения), далее — 6 и 12 месяцев. 1 раз в месяц на протяжении года (то есть через 2,3,4,5,7,8,9,10,11 месяцев после включения в исследование) пациенту совершаются телефонные звонки, где уточняется достижение/недостижение конечных точек (смерть, госпитализация из-за де-

компенсации ХСН, госпитализация по любым причинам). В точках контроля через 1,6,12 месяцев после включения в исследование пациенты основной и контрольной групп будут проходить повторное тестирование — оценка цифровой готовности, тест приверженности к лечению MMAS-4, тест оценки качества жизни EuroQol-5D с занесением данных в карту пациента. В последней контрольной точке (12 месяцев) пациенты дополнительно заполнят тест Min-Cogi тест самопомощи EHFSBS-9.

График наблюдения представлен в таблице 7.

Таблица 7. План-график наблюдения пациентов

Точка	Срок	Форма	Вид тестирования
0	Включение в исследование	Очно	- Информированное согласие - Заполнение социальных и клинических данных в карте пациента - тест Min-Cog, тест оценки самопомощи EHFSBS-9, тест MMAS-4, шкала Euro-Qol-5D+ ВАШ, оценка цифровой готовности
1	Через 1 месяц после включения в исследование	Очно	оценка конечных точек, тест MMAS-4, шкала Euro-Qol-5D, оценка цифровой готовности
2	Через 2 месяца после включения в исследование	Телефонный звонок	оценка конечных точек
3	Через 3 месяца после включения в исследование	Телефонный звонок	оценка конечных точек
4	Через 4 месяца после включения в исследование	Телефонный звонок	оценка конечных точек
5	Через 5 месяцев после включения в исследование	Телефонный звонок	оценка конечных точек
6	Через 6 месяцев после включения в исследование	Очно	оценка конечных точек, тест MMAS-4, шкала Euro-Qol-5D+ ВАШ, оценка цифровой готовности
7	Через 7 месяцев после включения в исследование	Телефонный звонок	оценка конечных точек
8	Через 8 месяцев после включения в исследование	Телефонный звонок	оценка конечных точек
9	Через 9 месяцев после включения в исследование	Телефонный звонок	оценка конечных точек
10	Через 10 месяцев после включения в исследование	Телефонный звонок	оценка конечных точек
11	Через 11 месяцев после включения в исследование	Телефонный звонок	оценка конечных точек
12	Через 12 месяцев после включения в исследование	Очно	оценка конечных точек, тест Mini-Cog, тест оценки самопомощи EHFSBS-9, тест MMAS-4, шкала Euro-Qol-5D+ВАШ, оценка цифровой готовности

Примечание: ВАШ — визуально-аналоговая шкала

Все данные пациентов заносятся в специальную карту, а затем оцифровываются в базу данных MS Excel.

Этап 5. Анализ результатов, подведение итогов

После проведения исследования будет проведен статистический анализ полученных результатов для выявления закономерностей в MS Excel и jamovi.

Анализ результатов ответит на вопросы: позволяет ли разработанное обучение по повышению цифровой готовности каким-то образом влиять на приверженность пациентов с ХСН к лечению, их качество жизни, когнитивный уровень, способность к самопомощи. Кроме того, будет возможно провести оценку самого обучения: насколько данный формат приемлем у пациентов с ХСН, способен ли повысить уровень цифровой готовности у пациентов, насколько практически применим и эффективен.

ВЫВОДЫ

Таким образом, данный проект предусматривает несколько направлений работы. Во-первых, это собственно разработка обучающих материалов для пациентов, методологии, вариантов контроля знаний, знакомство с программным обеспечением для создания курса.

Во-вторых, это проведение научной работы, исследование влияния обучения по цифровой готовности и собственно знаний в области цифрового здравоохранения на качество жизни пациентов, приверженность к лечению, уровень самопомощи.

Данный проект позволит участникам реализовать себя в качестве и педагога/наставника, и методолога, и врача, и исследователя. Врачи, которые будут участвовать в данном проекте, смогут не только повысить свои навыки и компетенции в области медицинского образования, педагогики, но и получить опыт проведения клинического исследования, статистической обработки результатов, написания тезисов и статей, выступления на конференциях, что, несомненно, только позитивным образом скажется на становлении их как врача, как ученого, как преподавателя высшей школы.

Кроме несомненной научной новизны и актуальности для современной науки, это исследование даст возможность улучшить качество наблюдения за пациентами с ХСН, в среднесрочной перспективе заложит фундамент для снижения смертности и частоты госпитализаций.

Весомое значение имеют и те преимущества, которые получают сами пациенты от участия в данном проекте. Кроме получения актуальной, современной информации в удобном и визуально понятном формате, пациенты получают практический опыт применения новых знаний и смогут в дальнейшем их использовать не только в рамках контроля своего собственного здоровья, но и для адаптации в современном цифровом мире: совершение покупок, улучшение комфорта бытовых условий, развитие социальных связей, решение психологических проблем, получение образования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование планируется как большой многоцентровой проект, цель которого — сделать еще один шаг вперед к цифровизации системы здравоохранения.

Уже сейчас мы видим, как широко IT-технологии внедряются в нашу жизнь — от создания медицинских информационных систем и единого цифрового контура до появления умных гаджетов, медицинских приборов, которые могут облегчить диагностику и наблюдение за пациентом, а порой и заменить врача.

К сожалению, цифровые способности пациентов не успевают за развитием технологий в медицине, хотя цифровизация открывает для пациентов двери в мир доступной, качественной и удобной медицины.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОЕКТА

1. После окончания проекта для пациентов структура курса, способы подачи материала, наполнение будут пересматриваться и видоизменяться. На основании полученных данных мы сможем получить информацию, какие аспекты усваиваются лучше, какой формат больше нравится и дает более высокие результаты.
2. При удовлетворительных результатах и выявлении положительных связей данное обучение может быть масштабировано на территории всей страны. Разработанные обучающие материалы и налаженная система обучения позволит без больших трудностей рекомендовать данное обучение участковыми терапевтами или кардиологами на амбулаторном приеме или после выписки пациента из стационара. При должном уровне мотивации пациент может самостоятельно изучить курс и научиться применять знания в своей жизни.
3. Повышение цифровой готовности пациентов подготовит благоприятную почву для повышения спроса на цифровую медицину. Знания, подкрепленные практикой, новая информация о современных возможностях здравоохранения, технологиях контроля за своим здоровьем будет не только увеличивать обращаемость за цифровыми услугами и ростом спроса на медицинские гаджеты и приборы, но и позволит начать внедрять культуру осознанного отношения к своему здоровью.
4. Данное обучение может быть расширено на пациентов с другими нозологиями сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Владимирский А.В. Телемедицина (монография) 2011; Донецк, ООО «Цифровая типография»;1-437; ISBN: 978-617-579-142-4. [Vladimirskiy A.V. Telemeditsina (monografiya) 2011; Donetsk, ООО «Tsifrovaya tipografiya»;1-437; ISBN: 978-617-579-142-4. (in Russian)]
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Шадеркин И.А., Владимирский А.В., Цой А.А., Зеленский М.М. Телеассистирование в диагностике и лечении урологических заболеваний. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения 2015(1):6-9. [Apolihin O.I., Sivkov A.V., ShadYorkin I.A., Vladzimirskiy A.V., Tsoy A.A., Zelenskiy M.M. Teleassistirovanie v diagnostike i lecheniiurologicheskikhzabolevaniy. JournalofTelemedicineandE-Health 2015(1):6-9. (In Russian)]
3. Владимирский А.В., Шадеркин И.А., Цой А.А., Войтко Д.А., Просянников М.Ю., Зеленский М.М. Телемедицинская веб-платформа Nethealth.ru как инструмент поддержки клинических решений в урологии. Урологические ведомости 2016(6):46-47. [Vladimirskiy A.V., Shaderkin I.A., Tsoy A.A., Voytko D.A., ProsyannikovM.Yu., Zelenskiy M.M. Telemeditsinskaya veb-platforma Nethealth.ru kak instrument podderzhki klinicheskikh resheniy v urologii. Urologicheskie vedomosti = Urologyreports 2016(6):46-47. (In Russian)]
4. Рынок носимых устройств к 2024 г вырастет на 137% [Электронный ресурс]. URL: <https://evercare.ru/news/gynok-nosimykhustroystv-k-2024-g-vyrastet-na-137> [Ryinok

- nosimyyih ustroystv k 2024 g vyrastet na 137%. [Elektronnyiy resurs]. URL: <https://evercare.ru/news/rynok-nosimyykh-ustroystv-k-2024-g-vyrastet-na-137>. (In Russian)]
5. Mobile Health Monitoring, Diagnostic Devices and Services — Global Market Trajectory & Analytics. [Electronic resource]. URL: https://www.researchandmarkets.com/reports/5140488/mobile-health-monitoringdiagnostic-devices-and?utm_source=ixbtcom
 6. Frederico Arriaga Criscuolide Farias, Carolina Matt Dagostini, YandeAssunKoBicca, Vincenzo Fin Falavigna, Asdrubal Falavigna. Remote Patient Monitoring: A Systematic Review. *Telemed J E Health*. 2020 May;26(5):576-583. <https://doi.org/10.1089/tmj.2019.0066>.
 7. Карпов О.Э., Свешников А.В., Воробьев А.С. Новые методы мониторинга жизненно важных функций организма в эпоху телемедицины. Менеджер здравоохранения 2016(8):54-66. ISSN: 2219-6587. [Karpov O.E., Svshnikov A.V., Vorobev A.S. Novyye metody i monitorirovaniya zhiznenno vazhnykh funktsiy organizma v epohu telemeditsinyi. *Manager of Health Care*. 2016(8):54-66. (in Russian)]
 8. Liu L, Yin X, Chen M, et al. Geographic Variation in Heart Failure Mortality and Its Association with Hypertension, Diabetes, and Behavioral-Related Risk Factors in 1,723 Counties of the United States. *Front Public Health*. 2018; 6:132. doi:10.3389/fpubh.2018.00132
 9. Correction to «Rehospitalization in a National Population of Home Health Care Patients with Heart Failure». *HealthServicesResearch*. 2017;52(5):1958-60. doi:10.1111/1475-6773.12761.
 10. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083 [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (InRuss.)] doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.)
 11. Jimenez-MarreroS, YunS, Cainzos-AchiricaM, EnjuanesC, GarayA, FarreN, et al. Impact of telemedicine on the clinical outcomes and healthcare costs of patients with chronic heart failure and mid-range or preserved ejection fraction managed in a multidisciplinary chronic heart failure programme: A sub-analysis of the iCOR randomized trial. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2018 Sep 7:1357633X18796439. <https://doi.org/10.1177/1357633X18796439>
 12. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA, Winkler S, Vettorazzi E, Bruch L, Oeff M, Zugck C, Doerr G, Naegele H, Störk S, Butter C, Sechtem U, Angermann C, Gola G, Prondzinsky R, Edelmann F, Spethmann S, Schellong SM, Schulze PC, Bauersachs J, Wellge B, Schoebel C, Tajsic M, Dreger H, Anker SD, Stangl K. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet*. 2018 Sep 22;392(10152):1047-1057. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31880-4.
 13. Stehlik J, Schmalfluss C, Bozkurt B, Nativi-Nicolau J, Wohlfahrt P, Wegerich S, Rose K, Ray R, Schofield R, Deswal A, Sekaric J, Anand S, Richards D, Hanson H, Pipke M, Pham M. Continuous Wearable Monitoring Analytics Predict Heart Failure Hospitalization: The LINK-HF Multicenter Study. *Circ Heart Fail*. 2020 Mar;13(3): e006513. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006513.
 14. Суханов М.С., Каракулова Ю.В., ПрохоровК.В., Спасенков Г.Н., КорягинаН.А. Опыт применения удаленного мониторинга пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в Пермскомкрае. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3): 2838.Sukhanov M.S., KarakulovaYu.V., Prokhorov K.V., Spasenkov

- G.N., Koryagina N.A. Experience of remote monitoring of patients with cardiovascular diseases in the Perm Krai. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2838. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2838>
15. Вишнякова И.А. Дистанционный мониторинг пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S7): 50 [Vishnyakova I.A. Remote monitoring of patient with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(S7):50 (InRuss)].
 16. Потапов А.П., Ярцев С.Е., Лагутова Е.А. Дистанционное наблюдение за пациентами с хронической сердечной недостаточностью с применением телемониторинга АД и ЭКГ. *Журнал телемедицины и электронно гоздравоохранения*. 2021; 7 (3): 42-51 [Potapov A.P., Yartsev S.E., Lagutova E.A. Remote monitoring of patient with chronic heart failure with usage of telemonitoring of BP and ECG. *Journal of Telemedicine and E-Health*. 2021; 7 (3): 42-51(In Russ)]
 17. Diedrich L, Dockweiler C, Kupitz A, Hornberg C. Telemonitoring in heart failure: Update on health-related and economic implications. *Herz*. 2018 Jun;43(4):298-309. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4579-9>
 18. Galinier M, Roubille F, Berdague P, Brierre G, Cantie P, Dary P, Ferradou JM, Fondard O, Labarre JP, Mansourati J, Picard F, Ricci JE, Salvat M, Tartière L, Ruidavets JB, Bongard V, Delval C, Lancman G, Pasche H, Ramirez-Gil JF, Pathak A. OSICAT Investigators. Telemonitoring versus standard care in heart failure: a randomised multicentre trial. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jun;22(6):985-994. doi: 10.1002/ejhf.1906. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32438483.
 19. Schapitalgroup, Capital insights: Patientengagement: https://www.schgroup.com/wp-content/uploads/2018/02/SCH-Capital_Patient-Engagement_final.pdf?hsCtaTracking=20b7476c-cc1e-4640-8e6a-abd75923a420%7C9db49555-5f2b4b60-9b39-c92a39b5a437, Accessed 10. 10.22
 20. The King's Fund, supporting people to manage their health, 2014, https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/supporting-people-manage-health-patient-activation-may14.pdf, Accessed 10.10.22.
 21. Patel S, Chen BR, Buckley T, etal. Home monitoring of patients with Parkinson's disease via wearable technology and a web-based application. *IEEE Xplore*. 2010: <https://ieeexplore.ieee.org/document/5627124>, Accessed 12.10.22
 22. Case MA, Burwick HA, Volpp KG, Patel M. Accuracy of smartphone applications and wearable devices for tracking physical activity data. *JAMA*. 2015;313(6):10-11. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17841>
 23. O'Kane M. Efficacy of self-monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 336:1174-1180. <https://doi.org/10.1136/bmj.39534.571644>
 24. Шадеркин И.А., Шадеркина В.А. Удаленный мониторинг здоровья: мотивация пациентов. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2020(3):37-43; (Shaderkin I.A., Shaderkina V.A. Remote monitoring of health: patient's motivation. *Journal of Telemedicine and E-Health*. 2020(3):37-43 (In Russ)] <https://doi.org/10.29188/2542-2413-2020-6-3-37-43>
 25. Gilster P. *Digital literacy*. 1997; New York, Wiley
 26. Fieldhouse M, Nicholas N. *Digital literacy as information Savvy: The road to information literacy*. 2010; New York, NY: PeterLangPublishing.
 27. Ершова Т.В., Хохлов Ю.Е., Шапошник С.Б. Национальный индекс развития цифровой экономики: воздействие цифровой трансформации/Ломоносовские чтения 2019.

Цифровая трансформация для укрепления экономического потенциала страны и улучшения качества жизни людей: сборник материалов научно-практической конференции «Региональное измерение цифровой трансформации»/Под ред. Т.В. Ершовой, Л.В.Лapidус; Москва, Научно-образовательный центр компетенций в области цифровой экономики МГУ им. М.В. Ломоносова, 2019. — 34-38 [Ershova T.V. Khokhlov Yu.E., Shaposhnik S.B. Nationalniy indeks razvitiya cifrovoy ekonomiki: vozdeystviye cifrovoy transformacii. 2019; Moscow, Nauchno-obrazovatelniy centr kompetenciy v oblasti cifrovoy ekonomiki MGU M.V.Lomonosova (In Russ)].

28. Оценка цифровой готовности населения России: докл. к XXII Апр. междунар. науч. конф. по проблемам развития экономики и общества, Москва, 13–30 апр. 2021 г. / Н. Е. Дмитриева (рук. авт. кол.), А. Б. Жулин, Р. Е. Артамонов, Э. А. Титов ; Нац. иссл. ун-т «Высшая школа экономики». — М.: Изд. дом Высшей школы экономики, 2021. — 86 с.

РАЗРАБОТКА ТЕРМОХРОМНОЙ АВТОРУЧКИ

Организация: ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России

Проектная команда: Косарева А.Р.¹, Гришанова В.П., Василькова В.В.²

1. Студент 6 курса лечебного факультета Астраханского ГМУ

2. Кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского ГМУ

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день вопросы эпидемиологической безопасности являются наиболее острыми во всех странах мира. COVID-19 поставил жесткие рамки ограничительных мероприятий. Коронавирусная инфекция хотя и не прогрессирует так же быстро, как и 2 года назад, но и окончательно не побеждена. Благодаря пандемии медицинское сообщество и люди, не относящиеся к медицине, стали более привержены к вопросам эпидемиологии и профилактики инфекционных заболеваний. Поэтому мы решили создать устройство, способное помочь людям сохранить их здоровье.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цепочка эпидемиологического процесса заболеваний крайне проста — источник инфекции, путь и механизм передачи и восприимчивый организм [1, 2]. К грозному фактору распространения инфекции можно отнести места с повышенной скученностью людей [3]. Мы разработали термохромную авторучку, которой можно и писать, и проводить скрининг лиц с гипертермией. Использование таких авторучек позволит сразу выявлять лиц с повышенной температурой и в кратчайший срок изолировать, тем самым минимизировать распространение инфекции. При температуре в руке у пишущего ручкой ниже 37,0° С — корпус ручки будет синим, при температуре выше 37,0° С — поменяется на красный. В ходе глубинного интервью с нашими потенциальными клиентами было установлено, что боль, которую мы решим данным продуктом, — это распространение инфекций в организованных группах, поэтому можно быть уверенным в том, что изобретение термохромной авторучки целесообразно. Основным целевым сегментом будут родители школьников младших и средних классов, а также дошкольников, дополнительным целевым сегментом — офисы и лечебно-профилактические учреждения. Конкурентными преимуществами нашего продукта будут: сокращение распространения заболеваний с явлениями красной лихорадки, сокращение времени, необходимого, чтобы измерить температуру каждого в помещении и сокращение финансовых затрат на те же тепловизоры, которыми сейчас пользуются 90% организаций; а также увеличение времени наблюдения за температурным режимом, эффективности работы коллектива, возможности использования абсолютно везде нашего изобретения. Термохромный компонент уже использовали при производстве ручек и карандашей с термохромной пастой, у которых меняется под действием температуры именно цвет пасты, что ни имеет никакого сходства с идеей нашего продукта. К конкурентам можно привести ручки-игрушки, которыми любят пользоваться именно дети, но они не решают боль наших целевых сегментов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе нашего исследования было установлено, что способ использования термохромной авторучки в качестве скринингового компонента в организованных группах с возможностью быстрого распространения инфекций с явлением гипертермии, поможет как здравоохранению России, так и каждой конкретной организации, где люди еще не полностью цифровизировались, снизить распространение инфекций.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1008 с.
2. Ющук, Н. Д. Инфекционные болезни: учебник / под ред. Ющука Н. Д., Венгерова Ю. Я. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 704 с. — ISBN 978-5-9704-5347-6.
3. Бражников, А. Ю. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям: учебное пособие / под ред. В. И. Покровского, Н. И. Брико. — 2-е изд., испр. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 496 с.: ил. — 496 с. — ISBN 978-5-9704-4256-2.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ КОКАРБОКСИЛАЗЫ — ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНЫХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Организация: ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Проектная команда: Красовицкая И.А.¹, Матюхова М.В.², Бутенко А.А.³

1. Старший преподаватель кафедры биотехнологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава РФ
2. Студент 4 курса ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава РФ
3. Студент 4 курса ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава РФ

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основной причиной смертности населения в мире являются неинфекционные заболевания, в первых рядах которых — сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет, рак [1, 2]. По данным официальной статистики общая смертность от ССЗ в период с 2015 по 2019 гг. снижалась, что связывают с введением профилактических мероприятий и национальных проектов, направленных на пропаганду здорового образа жизни и раннюю диагностику, однако в 2020 году в связи с пандемией коронавируса этот показатель резко возрос, вернувшись на уровень 2014 года [3, 4]. Процент смертей, связанных с сахарным диабетом, и вовсе не снижался, но продолжает возрастать ежегодно [5]. Сахарный диабет и ССЗ являются факторами риска при заболевании коронавирусом, усугубляя течение болезни и выступая в качестве осложнений. Всемирная организация здравоохранения стимулирует и поддерживает принятие мер по эпиднадзору, профилактике, диагностике неинфекционных заболеваний, а также улучшению обеспечения населения лекарственными препаратами [1, 2].

Кокарбоксилаза (тиаминдифосфат, ТДФ, тиаминпирофосфат, ТПФ) — активная форма витамина В1 (тиамина), образующаяся в организме при его фосфорилировании с участием фермента тиаминпирофосфокиназы. ТДФ является составной частью целого ряда ферментов в организме, принимает участие в важнейших реакциях углеводного обмена, опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов, снижает концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы и улучшает трофику нервной ткани [6]. Дефицит кокарбоксилазы в организме способствует развитию кетоацидоза, приводит к нарушениям периферической чувствительности, невралгиям, слабости сердечной мышцы [7].

Кокарбоксилазу применяют в составе комплексной терапии для лечения диабетической полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом, при нарушениях сердечного ритма, недостаточности коронарного кровообращения, лёгких формах рассеянного склероза [8]. Кокарбоксилаза может применяться в составе препаратов против многих других заболеваний, в том числе онкологических — показано снижение резистентности раковых клеток к химиотерапевтическим препаратам при их совместном применении с ТДФ [9, 10].

Традиционно тиаминдифосфат получают в виде препарата кокарбоксилазы гидрохлорида по технологии, неизменной с 1970-х годов. Она основана на химическом фосфорилировании тиамина с помощью пирофосфорной кислоты и фосфорного ангидрида и последующем разделении образующейся смеси эфиров тиамина (моно-, ди- и трифосфорного)

хроматографическим методом на сорбенте-сульфокатионите КУ-23. Данная технология имеет ряд недостатков:

- низкий выход целевого продукта;
- сорбент КУ-23 производится на территории Украины, в настоящее время его поставки затруднены;
- необходимость применения едких токсичных веществ (фосфорный ангидрид).

В связи с широким применением кокарбоксилазы в клинической практике актуальным является поиск путей усовершенствования действующей технологии. В настоящее время на рынке присутствует большое количество разнообразных сорбентов, обладающих улучшенными свойствами и высокой эффективностью, которые могут послужить заменой КУ-23. Многие из них отечественного производства — применение таких сорбентов выгодно с точки зрения осуществления стратегии импортозамещения, важность которой с каждым годом всё более возрастает. Помимо этого, существует возможность создания полностью альтернативной технологии кокарбоксилазы, основанной не на химическом, а на энзиматическом (ферментативном) синтезе. Фермент тиаминпирофосфокиназа (тиаминдифосфокиназа) — это двухсубъединичный белок, присутствующий в клетках большинства живых организмов, с молекулярной массой, изменяющейся в интервале от 30 до 65 кДа в зависимости от источника получения [11]. Тиаминпирофосфокиназа катализирует специфическое фосфорилирование тиаминина до тиаминпирофосфата с использованием АТФ в качестве донора фосфатной группы. Если связать этот фермент с носителем, например, полимерным сорбентом, можно получить устойчивый комплекс, который затем применять в промышленности для фосфорилирования тиаминина и получения кокарбоксилазы. Данный способ исключает применение токсичных веществ, более экологичен и безопасен для персонала производства; в результате специфического фосфорилирования образуется только один эфир тиаминина — дифосфорный, поэтому дальнейшая стадия хроматографического разделения значительно упрощается, либо не требуется. Применение иммобилизованных ферментов в реакциях промышленного катализа давно зарекомендовало себя, как перспективная технология.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Научная новизна данного проекта после его завершения будет состоять в следующем:

- Впервые предложен сорбент гелевой структуры для хроматографического разделения моно-, ди- и трифосфорного эфиров тиаминина в промышленности
- Впервые показана возможность хроматографического разделения моно-, ди- и трифосфорного эфиров тиаминина при пропускании через колонку с катионитом водного раствора соляной кислоты
- Впервые разработана схема получения тиаминдифосфокиназы из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*
- Впервые получен комплекс фермента тиаминдифосфокиназы с полимерным сорбентом

Впервые для синтеза кокарбоксилазы применён метод ферментативного фосфорилирования тиаминина с помощью комплекса фермента тиаминдифосфокиназы с полимерным сорбентом

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Основная идея проекта заключается в усовершенствовании отечественной технологии кокарбоксилазы, обеспечение её импортнезависимости и экологичности. Работа осущест-

вляется в двух направлениях. Первоначально мы проведём улучшение стадии сорбционно-хроматографического разделения эфиров тиамин, полученных после фосфорилирования химическими агентами — эта часть проекта может быть выполнена в достаточно короткие сроки и позволит быстро обеспечить российские производства доступными вариантами сорбентов. В более долгосрочной перспективе планируется разработка альтернативного способа получения кокарбоксилазы — замена химического синтеза ферментативным. Первый этап в настоящее время на завершающих стадиях, второй стартовал в этом году. В связи с этим у данного проекта две цели:

1. Разработка сорбционно-хроматографического метода разделения смеси тиамин и его моно-, ди- и трифосфорных эфиров с использованием доступного эффективного сорбента
2. Разработка технологии ферментативного фосфорилирования тиамин для получения кокарбоксилазы

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

Исследование равновесных и кинетических параметров сорбции кокарбоксилазы на сорбентах различной структуры

- Подбор сорбента для разработки сорбционно-хроматографического метода разделения смеси тиамин и его моно-, ди- и трифосфорных эфиров;
- Исследование процесса сорбционного разделения смеси тиамин и его эфиров в динамических условиях на выбранном сорбенте;
- Оптимизация процесса хроматографического разделения смеси тиамин и его эфиров;
- Изучение процесса экстракции тиаминдифосфокиназы из дрожжей различных видов;
- Изучение процесса отделения биомассы дрожжей от экстракта методами центрифугирования и фильтрации;
- Изучение белкового состава осветлённого экстракта методами гельхроматографии и вертикального электрофореза в полиакриламидном геле;
- Исследование процессов выделения, очистки и концентрирования тиаминдифосфокиназы из дрожжевого экстракта методами сорбции, высаливания и ультрафильтрации;
- Исследование равновесных и кинетических параметров сорбции тиаминдифосфокиназы на сорбентах различного типа;
- Подбор наиболее эффективного сорбента для проведения процесса иммобилизации тиаминдифосфокиназы;
- Проведение процесса иммобилизации тиаминдифосфокиназы на выбранном сорбенте;
- Исследование процесса фосфорилирования тиамин тиаминдифосфокиназой, иммобилизованной на выбранном сорбенте;
- Получение кокарбоксилазы путём ферментативного фосфорилирования тиамин с помощью иммобилизованной тиаминдифосфокиназы;

ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ ПРОЕКТА

В качестве объектов исследования для первого этапа проекта были выбраны сорбенты-катиониты различной структуры, представленные в таблице 1.

Таблица 1 — Основные характеристики используемых сорбентов

Сорбент	Средний диаметр зерна, мм	Внешний вид: форма зерен, цвет	Функциональные группы	Структура
КУ-23	0,3-0,8	Сферическая, серый	SO ₃ ⁻	Макропористая
С150Н	0,35-0,55	Сферическая, серо-коричневый	HSO ₃ ⁻	Макропористая
С160Н	0,6-0,9	Сферическая, серо-коричневый	HSO ₃ ⁻	Макропористая
С115Е	0,5-0,8	Сферическая, белый	COOH ⁻	Макропористая
С400 MB	0,6-0,8	Сферическая, золотистый	HSO ₃ ⁻	Гелевая
DVC-8 UPS	0,5-0,7	Сферическая, коричневый	SO ₃ ⁻	Гелевая
DOW MAR C	0,5-0,6	Сферическая, янтарный	SO ₃ ⁻	Гелевая
MN-202	0,6-0,8	Сферическая, темно-коричневый	-	Макропористая
MN-500	0,6-0,8	Сферическая, черный	SO ₃ ⁻	Макропористая
S950	0,6-0,8	Сферическая, желтый	NH ₂ P(OH) ₂ O ⁻	Макропористая
ABERLITE HPR 1100	0,5-0,6	Сферическая, янтарный	HSO ₃ ⁻	Гелевая
КБ-2	0,35-0,55	Сферическая, белый	COOH ⁻	Гелевая
КБ-4П-2	0,45-0,65	Сферическая, светло-желтый	COOH ⁻	Гелевая
КУ-2-8	0,35-0,55	Сферическая, темно-желтый	HSO ₃ ⁻	Гелевая
КУ-2-20	0,3-0,8	Сферическая, желто-коричневый	HSO ₃ ⁻	Гелевая

Был проведён подбор условий проведения процесса сорбции кокарбоксилазы. Показано, что на катионитах сорбция протекает с наибольшим выходом при pH 0,0-1,5. Изучение равновесных параметров сорбции проводили в статических условиях при различных концентрациях модельного раствора кокарбоксилазы, результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2 — Результаты экспериментов по изучению равновесных параметров сорбции кокарбоксилазы

Сорбент	Максимальная емкость сорбции Q, мг/г	Коэффициент распределения K _d , мл/г
ABER HPR 1100	1420,24±71,0	156,95±0,5
MN-500	1364,31±68,2	136,46±0,5
MN-202	1173,67±58,7	115,93±0,5
S950	963,10±48,2	96,67±0,5
С150Н	940,67±47,0	93,99±0,5
DOW MAR C	722,36±36,1	69,16±0,5
КУ-2-20	622,33±31,12	105,03±0,5
С400 MB	529,76±26,5	48,92±0,5
DVC-8 UPS	461,90±23,1	42,12±0,5
КБ-2	455,70±22,85	128,46±0,5
С160Н	403,90±20,2	36,36±0,5
КУ-2-8	359,85±17,99	41,64±0,5

Сорбент	Максимальная емкость сорбции Q, мг/г	Коэффициент распределения K _d , мл/г
С-115Е	315,23±15,8	31,22±0,5
КУ-23	290,64±14,5	29,31±0,5
КБ-4П-2	186,84±9,34	60,43±0,5

Из таблицы 2 видно, что большинство исследуемых сорбентов способны сорбировать большее количество кокарбоксилазы, чем используемый в настоящее время КУ-23. Наибольшими значениями ёмкости и избирательности сорбции (коэффициента распределения) обладают сорбенты АВЕР НРР 1100, MN-500, MN-202, S950, С150Н, КБ-2 и КУ-2-20. Сорбенты с высокой ёмкостью, но низкой избирательностью (DOW MAR C, С400 MB, С160Н и др.) в дальнейших экспериментах не принимали участия, так как необходимо подобрать сорбент для эффективного разделения веществ, близких по строению к кокарбоксилазе.

Исследование кинетики процесса сорбции проводили в статических условиях, отбирая пробы раствора и определяя в них концентрацию кокарбоксилазы через установленные интервалы времени от начала проведения сорбции. По результатам экспериментов рассчитывали коэффициент диффузии, значения которого представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты экспериментов по изучению кинетики сорбции кокарбоксилазы

Сорбент	Коэффициент диффузии, м ² /с
КБ-2	(7,6±0,2)10 ⁻¹¹
КУ-2-20	(3,8±0,2)10 ⁻¹¹
КУ-23	(1,9±0,2)10 ⁻¹¹
S950	(4,3±0,2)10 ⁻¹²
АВЕР НРР 1100	(1,7±0,2)10 ⁻¹²
С150Н	(1,0±0,2)10 ⁻¹²
MN-500	(3,2±0,2)10 ⁻¹³
MN-202	(1,6±0,2)10 ⁻¹³

Показано, что все сорбенты обладают высокими коэффициентами диффузии, и, соответственно, высокой скоростью сорбции кокарбоксилазы. Наибольшие значения коэффициентов характерны для КБ-2 и КУ-2-20. При этом следует отметить, что КБ-2, согласно данным табл. 2, обладает более низкой ёмкостью.

Таким образом, для разработки сорбционно-хроматографической технологии были отобраны сульфокатиониты АВЕР НРР 1100, MN-500, КУ-2-20 и макропористый хелатный сорбент S950. Данные сорбенты обладали высокой ёмкостью, избирательностью и скоростью сорбции.

Исследование процесса хроматографического разделения тиамин и его эфиров на сорбентах АВЕР НРР 1100, MN-500, КУ-2-20 и S950 проводили при использовании различных элюентов и варьировании скорости пропускания раствора через колонку. Выбор параметров процесса был продиктован необходимостью воспроизведения производственных условий, а также литературными данными [11, 12]. На рисунке 1 представлены выходные кривые процесса при скорости пропускания раствора 1,5 мл/мин, использовании в качестве промывочного раствора 1н НСl (рН=1,5) и в качестве элюента –растворов NaCl (ступенчатый градиент концентраций от 0,01М до 0,05М) в 0,005М Трис-НСl буфере (рН=7,5). Для идентификации пиков полученные хроматограммы сравнивали с хроматограммами, полученными в аналогичных условиях с использованием модельных растворов тиамин и кокарбоксилазы.

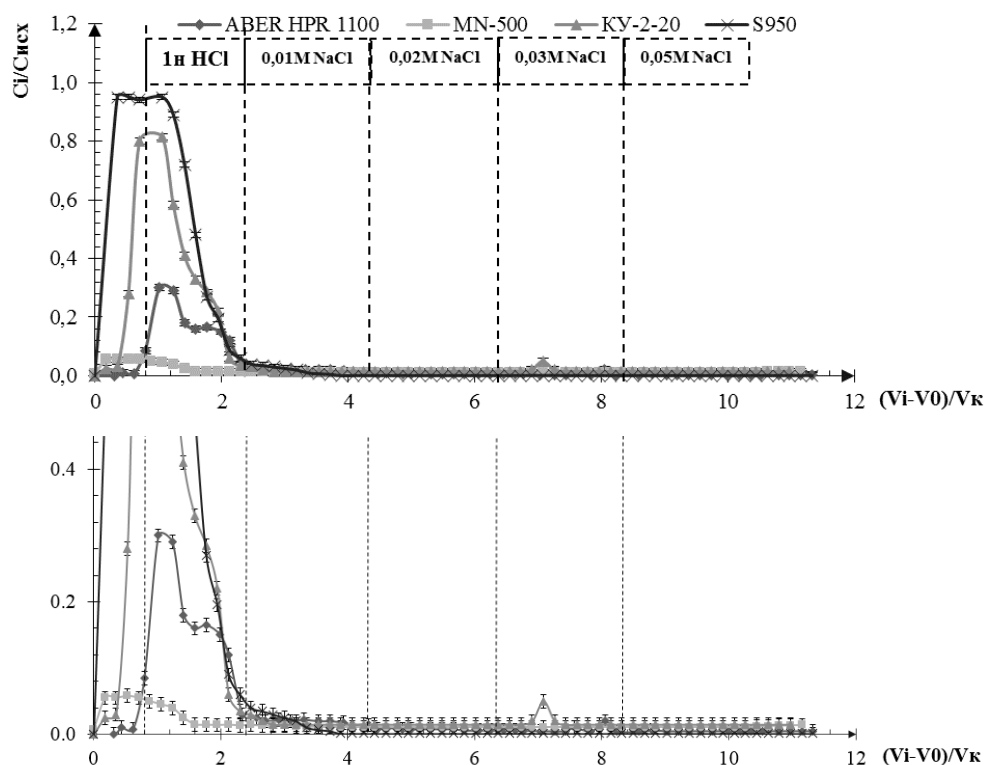


Рисунок 1 — Выходные кривые процесса хроматографического разделения тиамин и его моно- ди- и трифосфорного эфиров при скорости пропускания раствора через колонку 1,5 мл/мин (общий вид и увеличенный масштаб)

При разделении тиамин и его фосфорных эфиров на сорбенте-катионите порядок выхода веществ из колонки зависит от количества фосфатных групп в молекуле. Чем больше фосфатных групп, тем меньше сродство вещества к катиониту, и тем быстрее оно десорбируется. Из рисунка 1 видно, что тиамин выходит в отдельном пике (значения относительного объема раствора, пропущенного через колонку, в интервале 6,8-8,4), в то время как фосфорные эфиры выходят из колонки одновременно без разделения (относительный объем 0,0-4,0). Для обеспечения эффективного разделения эфиров необходим подбор условий хроматографирования, в первую очередь — скорости пропускания раствора через колонку. Одним из преимуществ сорбента КУ-2-20 по сравнению с другими исследуемыми сорбентами является то, что он производится в России, а так как с точки зрения эффективности разделения эфиров тиамин результаты экспериментов для всех сорбентов аналогичны, в дальнейших исследованиях задействовали только КУ-2-20.

При использовании в качестве элюента ацетата аммония (по заводской технологии) результаты были аналогичными рисунку 1, в связи с чем было принято решение проводить десорбцию с помощью растворов, содержащих NaCl, которые более просты в приготовлении и безопасны для персонала. При этом следует отметить, что элюент требуется для десорбции тиамин, выход эфиров тиамин происходит во время пропускания через колонку раствора соляной кислоты.

Проведён ряд экспериментов по исследованию процесса разделения фосфорных эфиров тиамин на катионите КУ-2-20 в зависимости от скорости пропускания раствора HCl через колонку, результаты представлены на рисунке 2.

Из рисунка 2 видно, что уменьшение скорости пропускания раствора HCl через колонку способствует разделению эфиров тиамина. При проведении эксперимента с постепенным увеличением скорости от 0,2 мл/мин до 1,5 мл/мин (рисунок 2г) разделение проходило более эффективно. Результаты разделения эфиров были подтверждены методом высокоэффективной жидкостной хроматографии растворов, соответствующих пикам 1 и 2.

По первому этапу проекта в дальнейшем необходимо проведение оптимизации сорбционного процесса для достижения максимальной эффективности разделения эфиров, а также максимального выхода кокарбоксилазы на стадии хроматографии. Для перевода процесса в производственные условия потребуется масштабирование технологии.

По второму этапу проекта в настоящее время были проведены начальные эксперименты по изучению процесса экстракции тиаминдифосфокиназы из дрожжей *Saccharomyces carlsbergensis* — наибольший выход общего белка получен при экстракции в течение 24 часов при постоянном перемешивании и температуре +4°C. Также исследован процесс отделения биомассы дрожжей от экстракта методами центрифугирования и фильтрации. Показано, что наиболее эффективно использовать эти методы совместно. Подобран режим центрифугирования — 30 мин при 10 000 об/мин и температуре +4°C. После центрифугирования осадок дрожжевой массы отбрасывали, а супернатант фильтровали с помощью вакуум-фильтра до получения прозрачного раствора.

В дальнейшем для выполнения всех поставленных задач планируется проведение следующих исследований:

- Подбор экстрагента для извлечения тиаминдифосфокиназы из дрожжевых клеток
- Исследование процесса экстракции фермента из дрожжей различных видов для подбора наиболее выгодного источника
- Изучение белкового состава осветлённого экстракта методами гельхроматографии на сефадексах G-50, G-75, G-100, G-150, G-200 и вертикального электрофореза в полиакриламидном геле
- Изучение процессов высаливания тиаминдифосфокиназы и сорбционной очистки экстракта с применением различных высаливающих агентов и сорбентов разнообразной структуры
- Изучение процесса концентрирования очищенного полупродукта тиаминдифосфокиназы методами тупиковой и тангенциальной ультрафильтрации
- Исследование равновесных и кинетических параметров сорбции тиаминдифосфокиназы на сорбентах различного типа (ионообменных и молекулярных), подбор сорбента с наилучшими характеристиками (ёмкость, избирательностью и скоростью сорбции)
- Изучение процесса иммобилизации тиаминдифосфокиназы на выбранном сорбенте (сорбция в статических и динамических условиях), подбор наилучшего способа иммобилизации, проверка активности иммобилизованного фермента
- Изучение процесса фосфорилирования тиамина до кокарбоксилазы с помощью полученного иммобилизованного фермента, подбор оптимальных условий

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Исследованы равновесные и кинетические параметры сорбции кокарбоксилазы на сорбентах-катионитах различной структуры. Наибольшей ёмкостью, избирательностью и скоростью сорбции обладают сульфокатиониты ABER HPR 1100, MN-500, КУ-2-20 и макропористый хелатный сорбент S950.

2. Исследование процесса разделения тиаминина и его моно-, ди- и трифосфорного эфиров в динамических условиях показало возможность замены сорбента КУ-23 на сульфокатионит гелевой структуры КУ-2-20 при условии оптимизации процесса сорбции по параметру скорости пропускания раствора через колонку и масштабирования технологии.
3. На втором этапе проекта были проведены начальные эксперименты по изучению процессов экстракции тиаминдифосфокиназы из дрожжей *Saccharomyces carlsbergensis*, подобраны режимы, обеспечивающие наибольшую эффективность процесса: экстрагирование при +4°C в течение 24 часов, центрифугирование 30 мин при 10 000 об/мин и температуре +4°C, осветление супернатанта на вакуум-фильтре после центрифугирования. Данный этап стартовал недавно, планируется выполнение всех поставленных задач в дальнейшем.

В России кокарбоксилазу гидрохлорид производят несколько фармацевтических компаний. Усовершенствование технологии, предлагаемое в данном проекте, позволит обеспечить импортнезависимость и экологичность отечественного производства, повышение выходов целевого продукта, что соответствует задачам мирового сообщества в области обеспечения населения лекарствами против основных неинфекционных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диабет [Электронный ресурс] // Информационные бюллетени Всемирной организации здравоохранения. — 2022. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] // Информационные бюллетени Всемирной организации здравоохранения. — 2017. — Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
3. Боровкова, Н. Ю. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Нижегородском регионе: возможные пути снижения смертности / Н. Ю. Боровкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2022;27(5):5024. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5024>
4. Калиновская Е., Смертность от болезней системы кровообращения вернулась на уровень шестилетней давности [Электронный ресурс] // Медвестник. — 2021. — Режим доступа: <https://medvestnik.ru/content/news/Smernost-ot-boleznei-sistemy-krovoobrasheniya-vernulas-na-uroven-shestiletnei-davnosti.html>
5. Сахарный диабет. Актуальность проблемы [Электронный ресурс] // УЗ «Могилевская городская больница скорой медицинской помощи». — Режим доступа: <https://www.mgbsmp.by/informatsiya/informatsiya-dlya-patsientov/543-sakharnyj-diabet-aktualnost-problemy>
6. Мкртумян А. М., Маркова Т. Н., Подачина С. В. Возможность применения препарата Кокарнит при лечении диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. N4-5 (37)
7. Матюха Л., Гавалко Ю., Гавалко А. Возможности применения препарата «Кокарбоксилаза-форте» в клинической практике // Практика день за днем. Библиотека семейного врача. 2014. N 2(47). С. 8-12
8. Кокарбоксилаза [Электронный ресурс] // Большая советская энциклопедия. — Режим доступа: <http://bse.sci-lib.com/article062606.html>
9. Activation of Mitochondrial 2-Oxoglutarate Dehydrogenase by Cocarboxylase in Human Lung Adenocarcinoma Cells A549 Is p53/p21-Dependent and Impairs Cellular Redox

- State, Mimicking the Cisplatin Action / V.I. Bunik [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2020. N 21. P. 3759
10. Aleshin, V. A. Interplay Between Thiamine and p53/p21 Axes Affects Antiproliferative Action of Cisplatin in Lung Adenocarcinoma Cells by Changing Metabolism of 2-Oxoglutarate/Glutamate / V. A. Aleshin, Xiaoshan Zhou, Shuba Krishnan, A. Karlsson, V. I. Bunik // *Frontiers in Genetics* (www.frontiersin.org). — 2021. — 12 с.
 11. Hiroshi Sanemori, Purification and Properties of Thiamine Pyrophosphokinase in *Paracoccus denitrificans* / Hiroshi Sanemori, Takashi Kawasaki // *J. Biochem.* 88, No. 1. — 1980. — pp. 223-230
 12. Синтез кокарбоксилазы [Текст] / В. М. Березовский [и др.] // *Журнал общей химии*. — Т. 33, No 1. — 1963. — 49-55 с.

ПРОЕКТ РАЗРАБОТКИ ГИБРИДНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТН: CYCLOSARTAN МНН: VALSARTAN + CYCLODEXTRINUM ПОРОШОК ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Организация: ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Проектная команда: Крикова А.В.¹, Лосенкова С.О.², Некрасов Д.А.³, Бадалян В.Ю.⁴,
Киган М.А.⁵, Варушина Д.А.⁶, Чайка К.С.⁷

- 1. Доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации*
- 2. Доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии*
- 3. Студент 4 курса фармацевтического факультета*
- 4. Студент 4 курса фармацевтического факультета*
- 5. Студент 4 курса фармацевтического факультета*
- 6. Студент 4 курса фармацевтического факультета*
- 7. Студент 4 курса фармацевтического факультета*

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Артериальная гипертензия — одно из самых распространённых заболеваний сердечно — сосудистой системы. Согласно оценкам, гипертониками являются 1,28 миллиарда взрослых в возрасте 30-79 лет во всем мире. Установлено, что артериальной гипертонией страдают 20-30 % взрослого населения. С возрастом распространённость болезни увеличивается и достигает 50-65 % у лиц старше 65 лет. Артериальная гипертензия является одним из наиболее распространённых хронических неспецифических заболеваний человека, на долю которых в целом приходится по данным ВОЗ 30 % всех смертельных исходов [1].

Распространенность АГ не зависит от уровня дохода и одинакова в странах с низким, средним и высоким уровнями дохода. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25-65 лет распространенность АГ несколько выше (в некоторых регионах она достигает 47%), тогда как среди женщин распространенность АГ — около 40%. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет. Поскольку наблюдаемое увеличение продолжительности жизни сопровождается постарением населения и, соответственно, увеличением количества малоподвижных пациентов с избыточной массой тела, прогнозируется, что распространенность АГ будет расти во всем мире. Согласно прогнозу, к 2025 году число пациентов АГ увеличится на 15-20% и достигнет почти 1,5 миллиардов.

АГ является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (СС) (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек (ХБП)) заболеваний [2].

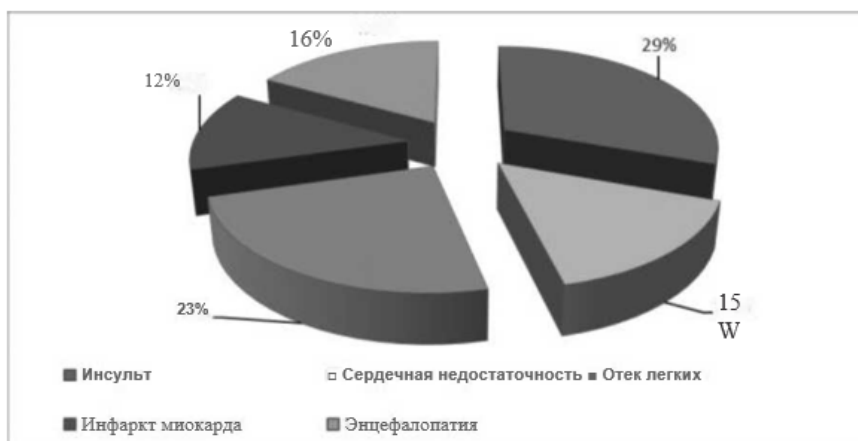


Рисунок 1 — Соотношение ССЗ

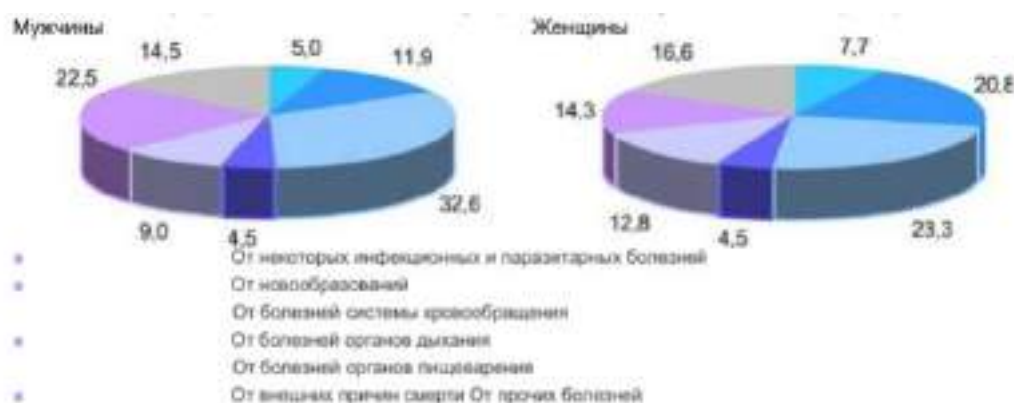


Рисунок 2 — Умершие в трудоспособном возрасте по полу и основным классам причин смерти в 2020 г. (в процентах от общего числа умерших соответствующего пола и возраста)

Таким образом, в настоящее время распространённость артериальной гипертензии носит эпидемический характер, и проблему АГ можно расценивать как масштабную неинфекционную пандемию.

Главной целью терапии АГ является снижение риска возникновения сердечно — сосудистых осложнений.

Обзор выбранного класса препарата ВАЛСАРТАН согласно актуальным Клиническим рекомендациям

Валсартан относится к антагонистам (блокаторам) рецепторов ангиотензина II

- БРА — среди наиболее часто используемых классов антигипертензивных препаратов, обладающие сходной эффективностью в отношении сердечно-сосудистых осложнений и смертности по сравнению с другими классами АГТ.
- БРА по сравнению с другими классами характеризуются более низкой частотой отмены из-за побочных эффектов, сопоставимой с плацебо.
- БРА снижают альбуминурию в большей степени, чем другие антигипертензивные препараты, и эффективно замедляют прогрессирование диабетической и недиабетической ХБП. По данным метаанализов, блокаторы РААС — единственные из всех антигипертензивных препаратов доказанно снижают риск терминальной ХБП.
- БРА эффективно предотвращают или приводят к обратному развитию ПОМ (ГЛЖ, ремоделирование мелких артерий) на фоне соответствующего снижения АД.

Снижают риск пароксизмов ФП, что может быть обусловлено улучшением функции ЛЖ и более эффективным регрессом структурных изменений ЛЖ.

- БРА показаны пациентам с перенесенным ИМ, ХСНнФВ.

ФАРМАКОЛОГИЯ САРТАНОВ

Антагонисты рецепторов АТ II (АРА II), или сартаны, представляют класс препаратов, воздействующих на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Они позволяют более полно блокировать эффекты АТ II, в отличие от ингибиторов АПФ, и характеризуются лучшей переносимостью.

Ангиотензиновые рецепторы — G-белоксопряжённые рецепторы, лигандами которых является ангиотензин, гормон ренин-ангиотензиновой системы, и его производные. У человека описано четыре АТ-рецептора. Антагонисты рецепторов ангиотензина II применяются в качестве средств, снижающих давление.

Таблица 1. — Основные эффекты стимуляции различных типов рецепторов ангиотензина II

Рецепторы 1-го типа	Вазоконстрикция	Рецепторы 2-го типа	
Стимуляция синтеза и высвобождения альдостерона		Вазодилатация	
Повышение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек		Антипролиферативное действие	
Гипертрофия миокарда и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов		Дифференциация и развитие тканей эмбриона	
Повышение центральной и периферической симпатической активности		Рост эндотелиальных клеток	
Стимуляция высвобождения вазопрессина		Стимуляция апоптоза	

АТ₂-рецепторы более многочисленны у плода и новорожденного. Знания о рецепторе АТ₂ остаются загадочными и противоречивыми — он, вероятно, участвует в сосудистом росте. Эффекты, опосредованные АТ₂-рецептора, предлагается, чтобы включать в себя ингибирование роста клеток, развитие ткани плода, модуляцию внеклеточного матрикса, регенерацию нейронов, апоптоза, клеточной дифференцировки, и, возможно, вазодилатацию и гипертрофию левого желудочка [4].

С возрастом и особенно при наличии АГ и СД активность основных компонентов РААС, в том числе ангиотензина II, существенно возрастает [5-7].

Каковы обоснования для того, чтобы говорить, что комбинация из диуретиков, ингибиторов или сартанов — это эффективная и рациональная комбинация?

Известно, что диуретики, ингибиторы (сартаны) являются мощными гипотензивными препаратами с выраженными органопротективными свойствами, способными снижать частоту заболеваемости и смертности при артериальной гипертонии (АГ).

Усиление гипотензивного действия обусловлено тем, что создаются условия для наиболее выраженного действия обоих компонентов. Устраняется активация контррегуляторных механизмов: диуретики снижают уровень натрия, тем самым стимулируют выработку ренина. Это приводит к более выраженному антигипертензивному действию препаратов, ингибирующих активность применения ангиотензиновой системы.

В то же время сартаны, уменьшая выработку альдостерона, уменьшают выведение калия из организма, которое всегда не хорошо при назначении диуретических препаратов!!! [8]

Вывод: монотерапия сартанами безопаснее!

ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТА ВАЛСАРТАН

Фармакодинамика

Таблица 2. — Сравнение фармакологических и фармакокинетических характеристик сартанов

Препараты	Связь с рецепторами	Селективность к АТ1-рецепторам против АТ2-рецепторов	Степень ингибирования прессорного эффекта АТ II	Биодоступность %	Период полувыведения (Т _{1/2} , ч)
Лозартан	Конкурентная	1 000	25-40%	33	2 6 для EXP3174
Валсартан	Неконкурентная	20 000	30%	23	6- 10
Ирбесартан	Неконкурентная	8 500	40%	60-80	11-15
Кандесартан	Неконкурентная	10 000	-	15	9
Телмисартан	Неконкурентная	3 000	40%	42-58	24
Эпросартан	Конкурентная	1 000	30%	13	5- 9
Олмесартан	Неконкурентная	12 500	61%	26	13

Сила связывания (аффинность) с АТ1-рецепторами -- важная характеристика сартанов как препаратов рецепторного действия. Сила связывания обеспечивает прочность взаимодействия с рецепторами и скорость диссоциации этого комплекса, что коррелирует с длительностью действия препарата. По степени аффинности к рецепторам валсартан занимает среднее положение, превосходя лозартан почти в 5 раз: кандесартан > олмесартан > телмисартан > валсартан > ирбесартан > лозартан. Валсартан — активный специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II), предназначенный для приема внутрь. Избирательно блокирует рецепторы подтипа АТ1, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Следствием блокады АТ1-рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные АТ2-рецепторы. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении АТ1-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа АТ1 примерно в 20000 раз выше, чем к рецепторам подтипа АТ2. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Вероятность возникновения кашля при применении валсартана очень низкая, что связано с отсутствием влияния на ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который отвечает за деградацию брадикинина. Сравнение валсартана с ингибитором АПФ демонстрирует, что частота развития сухого кашля достоверно ($p < 0,05$) ниже у пациентов, принимающих валсартан, чем у пациентов, принимающих ингибитор АПФ (2,6 % против 7,9 %, соответственно). В группе пациентов, у которых ранее при лечении ингибитором АПФ развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это нежелательное явление отмечалось в 19,5 %

случаев, а при лечении тиазидным диуретиком — в 19,0 % случаев, в то время как в группе пациентов, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5 % случаев ($p < 0,05$).

Фармакокинетика. Всасывание

После приема внутрь максимальная концентрация (C_{max}) валсартана в плазме крови достигается в течение 2-4 часов.

Средняя абсолютная биодоступность составляет 23 %.

При приеме валсартана с пищей площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) уменьшается на 48 %, хотя, начиная примерно с 8-го часа после приема препарата, концентрация валсартана в плазме крови как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей, одинаковые. Уменьшение AUC, тем не менее, не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать независимо от времени приема пищи.

Распределение

Объем распределения валсартана в период равновесного состояния после внутривенного введения составляет около 17 л, что указывает на отсутствие выраженного распределения валсартана в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови (94-97 %), преимущественно с альбуминами.

Метаболизм

Валсартан не подвергается существенной биотрансформации, только около 20 % принятой внутрь дозы выводится в виде метаболитов. Гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее чем 10 % от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

Таблица 3. — Метаболизм и элиминация сартанов

Препараты	Метаболизм (ферменты)	Степень метаболизма (%)	Элиминация печень/почки (%)	Коррекция дозы при заболеваниях печени	Лекарственные взаимодействия
Лозартан	CYP2C9, CYP3A4	14	65/35	Да	Рифампицин, флуконазол
Валсартан	CYP2C9, CYP2C8, нецитохром P450	20	80/20	Да	Нет
Ирбесартан	CYP2C9, глюкуронизация	9	80/20	Нет	Нет
Кандесартан	CYP2C9, глюкуронизация	Минимально	67/33	Да	Нет
Телмисартан	Глюкуронизация	15	98/2	Да	Дигоксин
Эпросартан	Нет	Минимально	90/10	Нет	Нет
Олмесартан	Нет		65/35	Нет	Нет

Валсартан элиминируется в основном через печень (80%), поэтому необходимо корректировать дозировку при патологиях. При этом лекарственной несовместимости с другими препаратами не наблюдается.

Выведение

Валсартан выводится двухфазно: а-фаза с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) менее 1 часа и Р-фаза с $T_{1/2}$ около 9 часов. Валсартан выводится в основном в неизменном виде через кишечник (около 83 %) и почками (около 13 %). После внутривенного введения, плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч, его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30 % общего клиренса). $T_{1/2}$ валсартана составляет 6 часов.

В диапазоне изученных доз кинетика валсартана имеет линейный характер. При повторном применении валсартана изменений фармакокинетических показателей не отмечалось. При приеме валсартана один раз в сутки кумуляция незначительная. Концентрации валсартана в плазме крови у мужчин и женщин были одинаковы.

Таблица 4. — Сравнение гипотензивного эффекта сартанов в средних терапевтических дозах

Препараты	Средние дозы (мг/сут)	АСАД/АДАД (мм рт. ст.)
Лозартан	100	-12,0/-9,3
Валсартан	160	-15,3/-11,3
Ирбесартан	150	-11,7/-9,2
Кандесартан	16	-12,7/-9,4
Телмисартан	40	-14,0/-10,2
Олмесартан	20	-10,2/-11

Валсартан является наиболее эффективным по обоим показателям среди сартанов.

Таблица 5. — Исследования валсартана по влиянию на почечные исходы

Названия КИ	Препараты	Число и характеристика пациентов	Длительность КИ	Результаты
MARVAL (2002)	Валсартан 80-160 мг Амлодипин 5-10 мг	332 СД, АГ, МАУ	6 мес.	Регресс МАУ: 44 против 8%
DROP (2007)	Валсартан 160 мг Валсартан 320 мг	391 СД, МАУ	34 мес.	Регресс МАУ: 17 и 23%
SMART (2007)	Валсартан 80-160 мг Амлодипин 5-10 мг	341 СД, МАУ	6 мес.	Регресс ИАК: 24 против 16%
VIVALDI (2008)	Валсартан 160 мг Телмисартан 80 мг	885 СД, ПУ	12 мес.	Регресс МАУ: 36 и 39%
VART (2011)	Валсартан Амлодипин	1 021 АГ	3,4 года	Регресс ИАК в группе валсартана

Примечание. СД — сахарный диабет, МАУ — микроальбуминурия, ПУ — протеинурия, ИАК — индекс альбумин/креатинин.

Научная новизна: создание комбинации молекулы валсартана с инновационной системой доставки в виде бета-циклодекстрина.

КРАТКИЙ ОБЗОР ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ

Циклодекстрины — это природные олигосахариды, состоящие из остатков D -

глюкопираноз замкнутых в цикл. D-глюкопиранозные звенья в молекулах связаны между собой альфа-1-4-гликозидной связью. В зависимости от количества таких звеньев выделяют: альфа (6), бета (7) и гамма (8) циклодекстрины (рисунок 1).

Наибольшей клатратообразующей способностью обладает бета-циклодекстрин. Тем не менее, он ограниченно растворим в воде. Для решения этой проблемы, бета-циклодекстрин подвергли химической модификации и при необходимости используют его производные, которые по сравнению с родоначальным циклодекстрином обладают большей растворимостью [19.20].

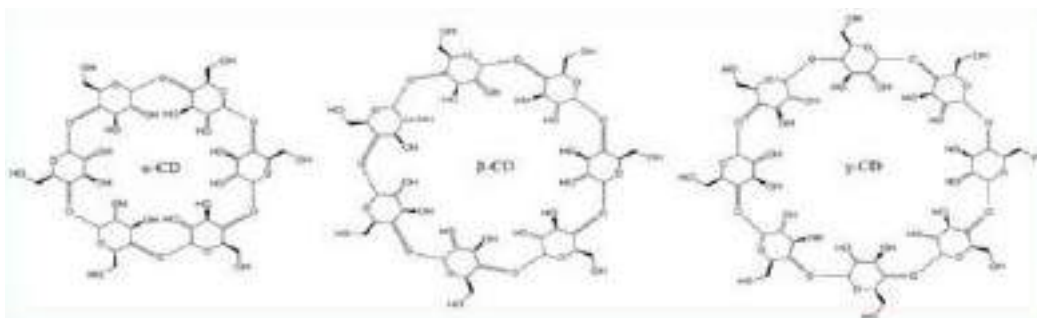


Рисунок 3 — типичные представители циклодекстринов

Что за структуру имеют вещества?

Вследствие того, что остатки глюкопираноз имеют конформацию «кресло», молекула циклодекстрина имеет форму усеченного конуса (рисунок 2). Гидроксильные группы верхнего и нижнего обода обращены наружу по отношению друг к другу, в результате чего внешняя поверхность молекулы является гидрофильной, а внутренняя полость — гидрофобной [12]. Молекулы устойчивы (стабилизированы водородными связями между С-2 и С-3 гидроксильными группами), отсутствует свободное вращение вдоль альфа — 1-4 гликозидной связи [12].

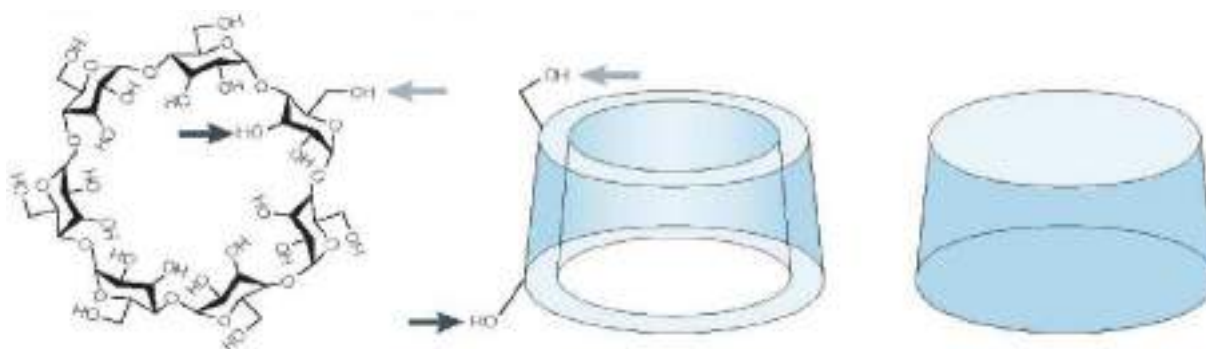


Рисунок 4 — Схематическое пространственная конфигурация молекулы (усеченный конус) Основным параметром при выборе циклодекстрина в качестве молекулы «хозяина» является диаметр его внутренней гидрофобной полости (рисунок 5). Очевидно, что для того, чтобы образовался клатрат, нужна молекула ЛВ, меньшая, чем данный диаметр диаметры различных молекул ЦД

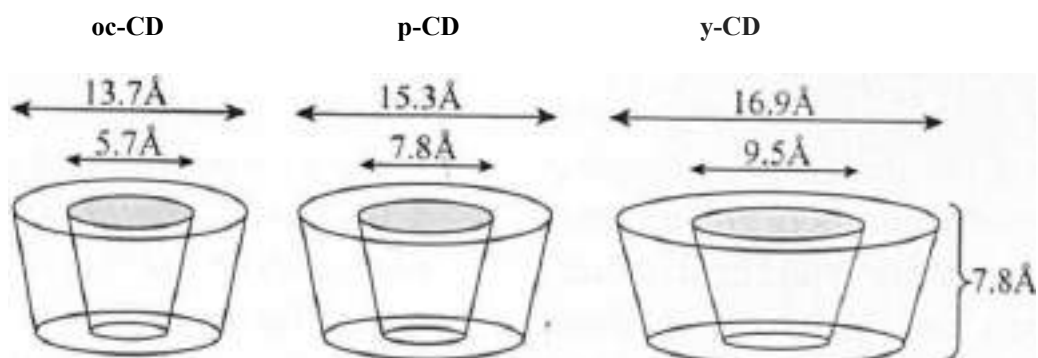


Рисунок 5.

Что такое клатрат?

Клатрат — это название соединений по типу «хозяин -гость», в которой в качестве «хозяина» выступает молекула, размер полости которой больше, чем суммарный размер «гостя» (рисунок 6). В нашем случае, в качестве молекулы «хозяина» выступает циклодекстрин.

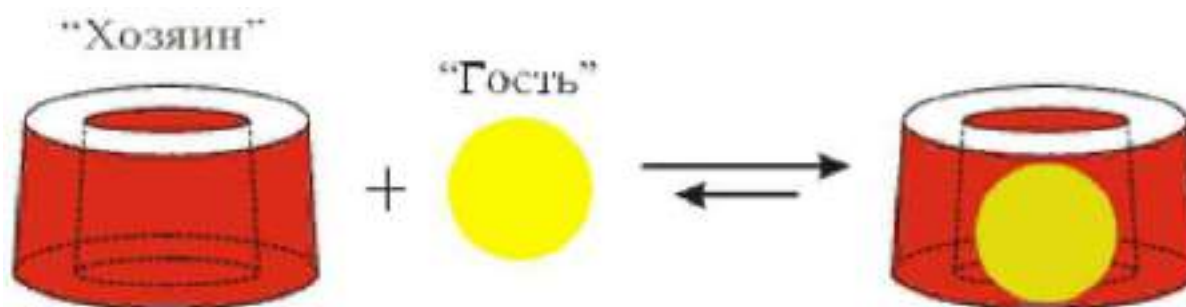


Рисунок 6 — Схематическое образование клатрата

Каковы перспективы использования клатратов циклодекстрина в фармацевтической практике?

Основное применение на сегодняшний день — в качестве вспомогательных веществ для увеличения растворимости основного вещества [12]. Циклодекстрины также улучшают органолептические свойства препарата, увеличивают адсорбцию и биодоступность [13]. Тем не менее, метилированные циклодекстрины вызывают гемолиз эритроцитов человека от умеренного до тяжелого (в зависимости от производных ЦД) [21].

Пути введения:

1. Пероральный [12];
2. Ректальное введение. ЦД не раздражают слизистые кишки и препятствуют обратной диффузии [12];
3. Трансдермальные терапевтические системы — на сегодняшний день являются одними из наиболее перспективных лекарственных форм, с помощью которых становится возможным контролируемое и равномерное введение препарата в организм. Тем не менее, основной недостаток для некоторых действующих веществ — ограниченная проницаемость кожи. Циклодекстрины нашли применение в трансдермальных терапевтических системах в качестве веществ, увеличивающих проникновение [12]. Бета-ЦД не вызывает раздражения или аллергических реакций [12];
4. Парентеральный способ, вследствие их низкой токсичности [17]. Характерен больше для производных ЦД, одним из представителей, которых является гидроксипропил-бета-циклодекстрин [18];

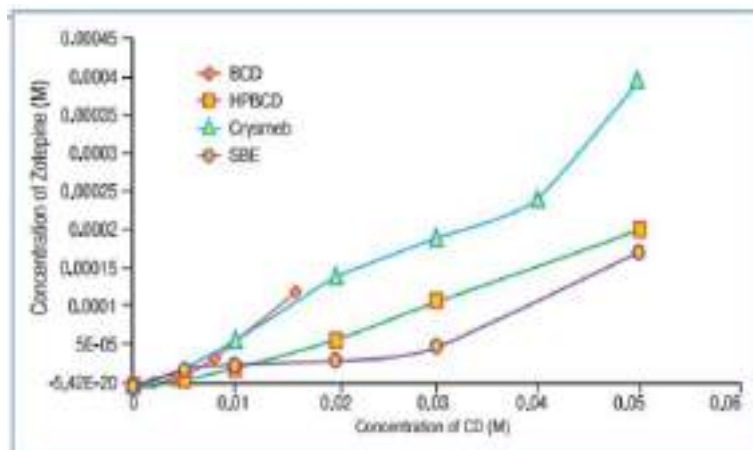
5. Интраназальный способ. Ввиду способности циклодекстринов увеличивать проницаемость ЛВ, не затрагивая барьерные функции биологических мембран. И т.к. ЦД способны увеличивать растворимость ЛВ в воде, становится возможным использование их водных растворов. Тем не менее, следует учитывать, какое производное ЦД и в каких концентрациях используется для получения клатратов. Поскольку существуют данные, что применение 10% раствора диметил-бета-циклодекстрина влечёт за собой необратимые изменения в частоте цилиарных мерцаний [14,15]. Это приводит к снижению защитных свойств слизистой оболочки.
6. Использование в офтальмологии. ЦД используют в качестве молекул переносчиков, которые инкапсулируют гидрофобные вещества. Это необходимо для преодоления слезного барьера, и при контакте ЦД с мембраной глаза — происходит высвобождение гидрофобного вещества. Т.е. клатраты циклодекстрина не нарушают барьерные функции мембран и не увеличивают вязкость используемых растворов [12,16].

Методики получения клатратов циклодекстрина:

- механохимическая обработка в шаровой мельнице [24]
- метод кристаллизации из раствора — основан на смешении исходных компонентов в водном или водно-спиртовом растворе (небольшие объемы) и их последующем испарении при мягких условиях. Но здесь важно знать, образуется ли комплекс в растворе. Для ответа на этот вопрос применяется метод фазовой растворимости.

Метод фазовой растворимости. Методика [23]:

1. Избыточное количество ФС (фармацевтической субстанции) вносят в раствор с циклодекстринами;
2. Многократно повторяют опыты с постепенным увеличением концентрации циклодекстринов (от 10 до 50 ммоль (или 200 ммоль));
3. Флаконы перемешивают при комнатной температуре в течение 1,3 или 7 дней, чтобы определить время перемешивания, достаточное для достижения предела солюбилизации;
4. Фильтруют растворы и анализируют с помощью ВЭЖХ;
5. Фиксируют концентрацию солюбилизированной ФС для каждой концентрации циклодекстрина (моль или ммоль);
6. На основании полученных данных строят профиль фазовой растворимости, представляющий собой прямую на графике (растворимость ФС при соответствующей концентрации ЦД)



Метод Хигучи-Коннора — позволяет произвести количественную оценку комплексообразования.

Константа устойчивости находится по уравнению:

где S_0 — растворимость ФС в растворителе, b — тангенс угла наклона

концентрации зависимости растворимости ФС от концентрации ЦД

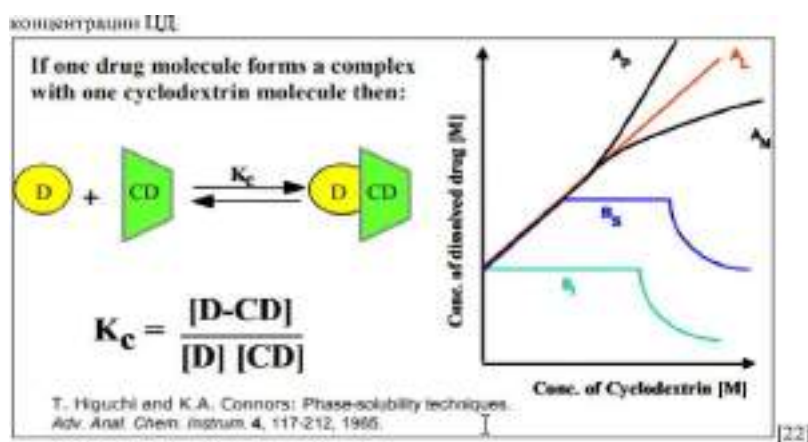
Типы профилей фазовой растворимости:

S AL: комплекс 1:1, растворимость повышается в линейной зависимости;

S AP: комплекс с различной стехиометрией (вначале 1:1, затем 1:2 либо иной тип взаимодействия);

S AN: данный тип профиля трудно интерпретировать;

S B: образование комплекса с ограниченной растворимостью в водной среде.



Типы профилей фазовой растворимости:

Обоснование недостатков существующей ЛФ. Пути их преодоления с помощью новой:

Средняя абсолютная биодоступность данной ЛФ составляет всего лишь 23 %, так как действующее вещество является водонерастворимым.

Характеристика растворимости по собственному растворению показывает, что исследованные комплексы циклодекстрина с Валсартаном имеют лучшую скорость растворимости, чем свободный VAL, по крайней мере, в 16 раз больше для FDY и в 2,4 раза больше для SDP. [25] По увеличению растворимости мы можем судить и о значительном увеличении биодоступности новой лекарственной формы!!!

В состав входят вспомогательные вещества, не имеющие терапевтической ценности и вызывающие некоторые побочные явления (например, тальк раздражает слизистую оболочку желудка; оксид титана 4 — канцероген и т.д.).

В разрабатываемой ЛФ нет вспомогательных веществ.

ПРОГРАММА ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно решению Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 №202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов» был составлен план по доклиническому исследованию.

Комплекс валсартан+циклодекстрин является гибридным лекарственным препаратом. Поэтому необходимо исследовать фармакокинетику, фармакодинамику, токсикологию (токсичность при многократном введении, местную переносимость).

Исследовать репродуктивную токсичность, генотоксичность и канцерогенность изучать не целесообразно, т.к. основные свойства данного ЛП уже исследованы.

План:

1. Изучение фармакодинамики на гибридных крысах со спонтанной гипертензией
2. (линия SHR).
3. В эксперименте животным будут вводить лекарственный препарат в 2 дозах для установления зависимости доза-эффект.
4. Изучение фармакокинетики. Включает всасывание, распределение, метаболизм и выделение ЛП в сравнении с препаратом Диован. Определение AUC, C_{max}, T_{max}, f и других параметров.

Изучение токсичности:

А) Токсичность при повторном (многократном) введении: при введении ЛП в двух дозах в сравнении с препаратом Диован при пероральном введении в течение 6 месяцев.

Также необходимо провести исследование фармакологической безопасности

Б) Исследование местной переносимости. Ожидаемая системная экспозиция (AUC и C_{max}) при нетерапевтическом пути введения будет перекрываться имеющимися токсикологическими данными, поэтому конечными точками исследования местной переносимости являются клинические признаки, макроскопические и микроскопические изменения при гистологическом исследовании места введения лекарственного препарата;

В) Исследование токсикокинетики.

ПРОГРАММА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Фаза 1. Открытое сравнительное исследование по изучению фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата «Валсартан+ЦД» (порошок) и оригинального препарата «Валсартан» у здоровых добровольцев при однократном дозировании.

В случае выявления кумуляции действующего вещества в доклинических исследованиях, потребуется изучение при однократном и многократном дозировании

При значимых отличиях в фармакокинетическом профиле от оригинального препарата валсартана, необходимо проведение II фазы исследования по подбору доз:

Фаза 2. Рандомизированное двойное слепое плацебо -контролируемое исследование по определению оптимальной дозировки препарата «Валсартан+ЦД» (порошок для приготовления раствора для приёма внутрь) у пациентов с артериальной гипертонией.

Также можно использовать рандомизированное параллельное исследование зависимости «доза-эффект».

Фаза 3. Двойное слепое рандомизированное многоцентровое сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата «Валсартан+ЦД» в сравнении с оригинальным препаратом «Валсартан» у пациентов с артериальной гипертонией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате получения ЛП «Циклосартана» мы получим новый отечественный препарат, аналогов которого на фармацевтическом рынке в данный момент нет.

Мы увеличим биодоступность ЛП, путем образования комплекса-включения с циклодекстрином.

Путем уменьшения дозы эффективного гипотензивного препарата валсартана мы снизим вероятность побочных реакций.

Направления использования:

- Лечение больных, страдающих АГ;

- Продажа фарм компаниям, медицинским и аптечным учреждениям ЛП «Циклосартан»;
- Включение ЛП в схему лечения гипертоников, которые находятся в санаторно-курортных учреждениях.

В настоящее время распространенность АГ носит эпидемический характер и проблему артериальной гипертензии можно расценивать как масштабную неинфекционную пандемию. Главной целью терапии АГ является снижение риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

ЛП «Циклосартан» позволит эффективно бороться с артериальной гипертензией, а также уменьшит побочные действия на организм в сравнении с другими препаратами. Важной особенностью является то, что препарат может применяться в качестве экстренной помощи при артериальной гипертензии.

Что немаловажно, препарат будет доступным для потребителя, так как стоимость, включая наценку, будет составлять 200 рублей, что намного меньше стоимости ЛП наших конкурентов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Статистика распространённости артериальной гипертензии // Распространенность болезни. — URL: <https://vashflebolog.com/arterial-pressure/hypertension/arterialnaya-gipertenziya-statistika-voz.html#i-3>
2. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». Российское кардиологическое общество, 2020. Доступ онлайн: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf
3. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. — М., 3-46 2021. — 171 с.
4. <https://edu.volgmed.ru/mod/book/view.php?id=5748&chapterid=1644&lang=b>
5. Lakatta EG. The reality of getting old. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(9):499- 500. DOI: 10.1038/s41569-018-0068-y
6. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Principles of rational treatment of chronic heart failure. -М.: Media Medika;2000. — 266 p.
7. Skvortsov A.A., Nasonova S.N., Sychev A.V., Arbolishvili G.N., Baklanova N.A., Mareev V.Yu. et al. Combined therapy with quinapril, an ace inhibitor, and valsartan, a type 1 angiotensin II receptors blocker, for moderate chronic cardiac failure may raise the degree of neurohormonal block and improve 24-h heart rate variability compared to the effect of monotherapy (data from the trial SADKO-CHF). *Therapeutic Archive*. 2005;77(8):34-43.
8. <https://internist.ru/publications/detail/sartany-i-sovremennye-vozzreniya-na-nefroprotekciju>
9. nefroprotekciju
10. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана Remedium.ru
11. ГРЛС
12. РЛС
13. Циклодекстрины и их применение в фармацевтической промышленности (обзор) С.А. Кедик¹, А.В. Панов¹, В.С. Тюкова^{1*}, М.С. Золотарева¹
14. С. Krzysztof, K. Centkowska. Use of cyclodextrins in topical formulations: Practical aspects // *European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics*. 2008. № 68. P. 467-478.

15. W. Leng, L. Qin, X. Tang. Chitosan and Randomly Methylated P-cyclodextrin Combined to Enhance the Absorption and Elevate the Bioavailability of Estradiol Intranasally: in situ and in vivo Studies // *The Journal of American Science*. 2006. V. 2(1). P. 61 -66.
16. M.E. Brewster, T. Loftsson. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007. V. 59. I. 7. P. 645-666.
17. K. Ravindra Reddy, M. Ravi Shankar Yadav, P. Sabitha Reddy. Preparation and evaluation of Aceclofenac ophthalmic in-situ gels // *Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences*. 2011. V. 1. № 2. P. 289-298.
18. T. Loftsson, D. Ducheneb. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications // *International Journal of Pharmaceutics*. 2007. V. 329. I. 1-2. P. 1-11. Фармацевтическая технология и нанотехнологии разработка и регистрация лекарственных средств 2016 №3 (16) 75
19. А.В. Астахова, Н.Б. Демина. Современные технологии лекарственных форм: получение, исследование и применение комплексов включения лекарственных веществ с циклодекстринами (обзор) // *Химико-фармацевтический журнал*. 2004. Т. 38. № 2. С. 46-49.
20. Easton Christopher J. Modified Cyclodextrins / Christopher J Easton, Stephen F Lincoln // World Sci. Publ. Company. -1999. -P.304.
21. П.Ю. Федорова, Р.К. Андресон, Е.К. Алехин, Н.Г. Усанов Природные циклические олигосахариды — циклодекстрины, в системах доставки лекарств 1 ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Минздравсоцразвития РФ, г. Уфа 2 Институт биологии Уфимского научного центра РАН, Уфа
22. Патент Пипкин Джеймс Д. (US), Циммерер Руперт О. (US), Томпсон Дайан О. (US), Мошер Джерольд Л. (US) «Ингаляционная препаративная форма, содержащая простой сульфоалкиловый эфир гамма-циклодекстрина и кортикостероид» (62 стр.).
23. *Journal of pharmaceutical sciences*, vol. 93, no. 5, may 2004
24. Ингредиенты для фармации Бета-циклодекстрины как инструмент солюбилизации нерастворимых АФС (BCS класс II и класс VI)
25. Халиков С.С., Архипов И.А., Варламова А.И., Халиков М.С., Чистяченко Ю.С., Душкин А.В. Экологически безопасные антигельминтные препараты в ряду бензимидазолов: синтез, свойства, применение // *Юг России: экология, развитие*. 2016. Т.11, N1. С.178-192. DOI: 10.18470/1992-1098-2016-1-178-192
26. Pharmaceutical Composition of Valsartan: в-Cyclodextrin: Physico-Chemical and Characterization Anti-Hypertensive Evaluation Published online 2010 Jun 4. doi: 10.3390/molecules15064067 PMID: 20657427

РАЗРАБОТКА ЭКСПРЕСС-ТЕСТА ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ НАРУШЕНИЙ ВКУСОЩУЩЕНИЯ

Организация: ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

Проектная команда: Крыгина А.Ю., Кичеров Н.А., Рейм А.С.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения вкусовой чувствительности — важный и порой единственный симптом ряда заболеваний: глоссит, железодефицитная и В12-дефицитные анемии, невралгии черепных нервов, инсульты и иные очаговые повреждения вещества головного мозга, COVID-19 и другие. Однако из — за отсутствия четкой методики исследования данного нарушения, результаты, зачастую, неточные, а их интерпретация ведется с большими погрешностями и не представляет большой диагностической ценности. На данный момент, не существует единой, четкой, и главное, простой методики определения вкусовой чувствительности. Те способы анализа, которые имеются на данный момент являются недоступными для большинства потребителей ввиду высокой стоимости, длительного проведения или требования наличия громоздкой специальной аппаратуры. Наш проект призван ввести упрощенную, высокоспецифичную, недорогую и быструю методику определения вкусовой чувствительности. Возможными потребителями данной технологии могут стать частные и государственные медицинские учреждения: респираторные госпитали, неврологические отделения, инфекционные отделения. Простота методики позволит использовать ее и при большом потоке пациентов, что не изменит пропускной способности медицинского учреждения, но при этом, улучшит качество диагностики заболеваний. Данная методика поможет специалистам из области микробиологии в проведении исследований возбудителей разных заболеваний и более подробного описания вызываемых ими симптомов. Кроме того, продукт будет полезен для людей, работа которых тесно связана с четкостью их вкусовой чувствительности: повара, сомелье.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В результате реализации проекта будет получен продукт, представляющий собой пастилки для рассасывания. Данная форма интуитивно понятна для пациента, производится по уже отработанной технологии (мятные пастилки для освежения дыхания), неприхотливая в условиях и сроках хранения. Кроме того, форма пастилок нивелирует неравномерную плотность распределения вкусовых сосочков на языке, что исключает недостоверные результаты тестирования. Время проведения анализа сокращается до десятка минут (имеющиеся технологии предполагают длительность тестирования не менее часа). Стоимость производства пастилки крайне низкая (себестоимость 1 единицы продукта без упаковки не более 30 рублей)

Легкая инструкция по проведению позволит провести анализ даже самому пациенту и не требует присутствия обученного медицинского персонала.

Технология изготовления данного продукта, следующая: в безвкусные пастилки замешивается тесторант в различных концентрациях (нужная концентрация будет установлена в ходе предварительного исследования, включающего анализ результатов классической густометрии). В итоге, в набор будут входить пастилки с разными концентрациями основных вкусов.

Технические характеристики: Упаковка из плотной бумаги/картона, размер 6*5*4 сантиметров.

Внутри: инструкция по применению с указанием условий хранения, срока годности и состава продукта; 4 прозрачных пакета со стерильной средой внутри. На пакете пометка, обозначающая вкус.

В каждом из 4 пакетов содержится: 5 сухих пастилок, толщиной 0,5 мм, определенного вкуса (кислый, сладкий, соленый, горький), различной концентрации. Состав пастилки: основа — гуммиарабик — не обладает выраженным вкусом и запахом, не оказывает негативного влияния на состояние здоровья человека, тесторант (вещество абсолютного вкуса): для кислого — лимонная кислота, для соленого — соль поваренная, для сладкого — глюкоза, для горького — хинин или кофеин (не оказывают системного действия из — за низкого содержания вещества в пастилке).

Требования к хранению: хранить при температуре не выше 30 градусов Цельсия. Срок годности: 720 суток.

Планируемая основная бизнес-модель — B2G. В каждое ЛУ планируется поставлять по 100 единиц продукта в месяц. Объем целевого рынка — 5.4 тыс. больниц — все больницы РФ. Объем реалистично достижимого рынка — все больницы СФО — 745 больниц.

На данный момент в рамках реализации проекта проведено собственное аналитическое исследование, которое уже принято в публикацию в авторитетный журнал, и апробация проекта на первых пациентах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наш продукт не имеет аналогов в отечественной и зарубежной медицинской практике, является простым и экономически выгодным в применении. В дальнейшем мы планируем найти поставщиков услуг, производителей пастилок, и с помощью грантов и инвестиций начать крупносерийное производство.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Tsuchiya H. Oral Symptoms Associated with COVID-19 and Their Pathogenic Mechanisms: A Literature Review. *Dentistry Journal*. 2021;9(3):32. <https://doi.org/10.3390/dj9030032>
2. Rojas-Lechuga MJ, Izquierdo-Domínguez A, Chiesa-Estomba C, et al. Chemosensory dysfunction in COVID-19 out-patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(3):695-702. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06266-3>
3. Pérula de Torres LÁ, González-Lama J, Jiménez García C, et al. Frequency and predictive validity of olfactory and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection. Frecuencia de aparición y validez predictiva de la disfunción olfatoria y del gusto en pacientes con infección por SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(12):595-601. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.12.015>
4. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251-2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
5. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.030>
6. Riestra-Ayora J, Yanes-Diaz J, Esteban-Sanchez J, et al. Long-term follow-up of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19: 6 months case-control study of health workers.

- Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021;278(12):4831-4837. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06764-y>
7. Farid H, Khan M, Jamal S, Ghafoor R. Oral manifestations of Covid-19-A literature review. Rev Med Virol. 2022;32(1):e2248. <https://doi.org/10.1002/rmv.2248>

СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ И БЕЛКОВ С ПОМОЩЬЮ КОЛЛОИДНО-ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ

Организация: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Проектная команда: Кузнецов А.А.

ВВЕДЕНИЕ

Аминокислоты — основной «строительный» материал в человеческом организме. Человек получает их путем окисления белков в пищеварительном тракте и, в последствии, синтезирует собственные белки. Их роль в организме неоценима. Белки выполняют специфические функции, без которых существование нашего организма было бы невозможным (транспортная, строительная, защитная, регуляторная, двигательная, сигнальная, каталитическая). Именно поэтому в последнее время препараты пептидной формы все больше заменяют традиционные лекарственные формы. Искусственный синтез пептидов позволяет получать вещества необходимого состава и геометрии. Знание этих параметров позволяет предсказать свойства белка, в отличие от использования природных пептидов, которые могут обладать непредвиденными побочными эффектами. Белки широко используются в фармакологии. Они являются составными частями многих лекарственных форм (например, ферменты, гормоны). В последнее время на первое место вышло и производство вакцин, в котором тоже необходимы белки. Не следует упускать из внимания и глобальную проблему голода. Таким образом поиск наиболее оптимального способа синтеза пептидов является одной из основных тем современной научной химии.

РАННИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первый пептидный синтез был проведен в Лейпциге в 1881 г. Теодором Курциусом (1857—1928 гг.). Это была попытка получения гиппуровой кислоты, но вместе с ней были получены Bez-Gly-Gly и γ -кислота, состав которой был выяснен 21 год спустя самим Курциусом. Несмотря на то, что выделить трипептид не удалось, вклад Теодора Курциуса очень значим. Благодаря ему был открыт азидный метод который до сих пор считается одним из самых полезных методов соединения фрагментов. Также, Курциус предоставил доказательство пригодности использования эфиров аминокислот в синтезе и подчеркнул необходимость введения защитных групп.

Настоящим первопроходцем в области пептидного синтеза считается Эмиль Фишер. Первый свободный пептид (Gly-Gly) Фишер, совместно с Фурне, получил в 1901 году омылением диоксопиперазина крепкой соляной кислотой. Позже, в 1905 году был разработан хлорангидридный метод: соли хлорангидридов аминокислот или пептидов взаимодействовали с эфирами аминокислот, давая соответствующие производные пептидов.

С помощью этого метода Фишер со своими сотрудниками смогли синтезировать около 70 олигопептидов. Основной проблемой этого метода была сложность селективного отщепления хлорацетильной группы. Но, несмотря на это, деятельности Фишера привлекла внимание исследователей. 6 января 1906 года Эмиль Фишер представил Химическому обществу доклад, в котором обобщил результаты своих изысканий в области химии аминокислот, пептидов и белков. В этой работе были сформулированы основные принципы синтеза

пептидов и белков. «...необходимо сначала найти метод, который позволяет последовательно, ступенчато присоединять молекулы аминокислот одну за другой.» — написал Эмиль Герман в докладе.

После этих основополагающих работ около 20 лет в области пептидного синтеза не было существенных успехов. Но в 1932 году один из учеников Эмиля Фишера — Макс Бергман вместе со своим подопечным (Л. Зервас) разработали бутоксикарбонильную группу (в дальнейшем — Бок-группа), которая используется по сей день. С помощью этой защитной группы Бергман со своими учениками впервые синтезировали пептиды, встречающиеся в природе (глутатион, карнозин и др.). Их деятельность толкнула белковую химию далеко вперед.

В период с 1944 по 1954 года развиваются методы выделения, очистки и анализа белков и пептидов. Начинают синтезироваться пептиды с биологической активностью. В 1953 году Вильям Виньо впервые создал гормон — окситоцин. В последующие годы продолжается бурное развитие синтетической химии. Были предложены новые защитные группы.

ТВЕРДОФАЗНЫЙ СИНТЕЗ

В 1963 году Роберт Брюс Меррифилд опубликовал статью в American Chemical Society, в которой описал метод, названный «твердофазный синтез пептидов» (рисунок 1). А в 1984 году американский биохимик становится лауреатом Нобелевской премии. Матрицей для синтеза служила нитрополистирольная смола, на которой был синтезирован тетрапептид — Leu-Ala-Gly-Val. В исходной методике матрицу последовательно обрабатывали растворами Z-защищенных аминокислот (валин, глицин, аланин, лейцин). После образования пептидной связи образец промывали от избытка реагента и обрабатывали 30% раствором HBr в уксусной кислоте для удаления Z-защиты. После этого эти две манипуляции повторяли.

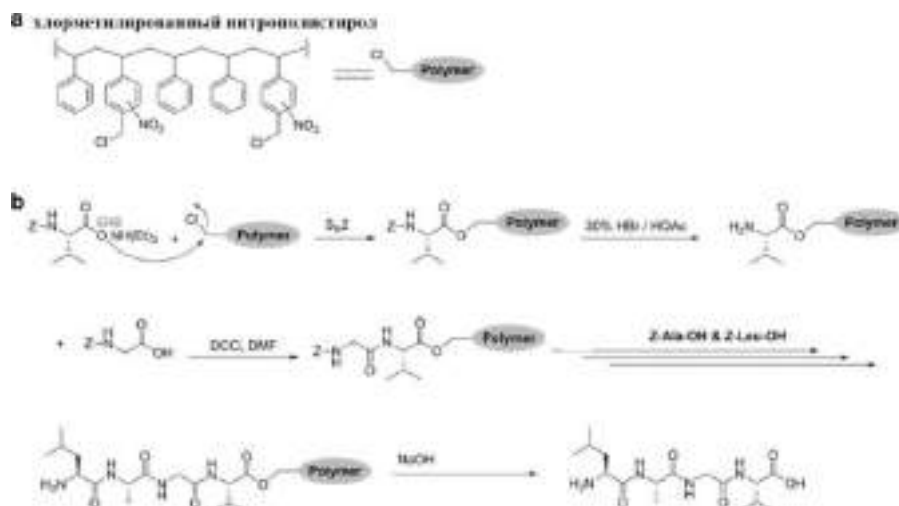


Рисунок 1 — Оригинальный синтез Меррифилда

В конце полученный продукт обработали гидроксидом натрия. Это расщепило сложноэфирную связь с полимером, дав свободный тетрапептид. В дальнейшем Меррифилд заменил Z-защиту на Бок- и добавил так называемый линкер, который был связан со смолой постоянной связью. Связь же пептида с линкером была менее устойчива и, следовательно, легче подвергалась гидролизу (рисунок 2.).



Рисунок 2 — Смола, линкер и пептид

Несмотря на очевидные преимущества, метод Меррифилда имел и недостатки. Во-первых, это использование достаточного большого количества избытков реагентов. Во-вторых, сложности при идентификации промежуточных продуктов синтеза. В-третьих, сравнительно высокая стоимость модифицированных полимерных носителей. Также, структура смолы обязывает учитывать фактор набухания. Дело в том, что образование полипептидной цепи в большинстве своем происходит внутри трехмерной сетки смолы. При нормальной емкости 0,1—0,5 ммоль/г уже после присоединения 13 остатков аминокислот масса носителя повышается примерно в 2 раза. Более 50% пептидсмолы состоит теперь из пептида, что заметно влияет на набухаемость в неполярных растворителях. Это все делает метод Меррифилда доступным лишь в ограниченных размерах и ограниченному числу предприятий. Это же препятствует повсеместному внедрению данной методики в промышленное производство.

ЖИДКОФАЗНЫЙ СИНТЕЗ

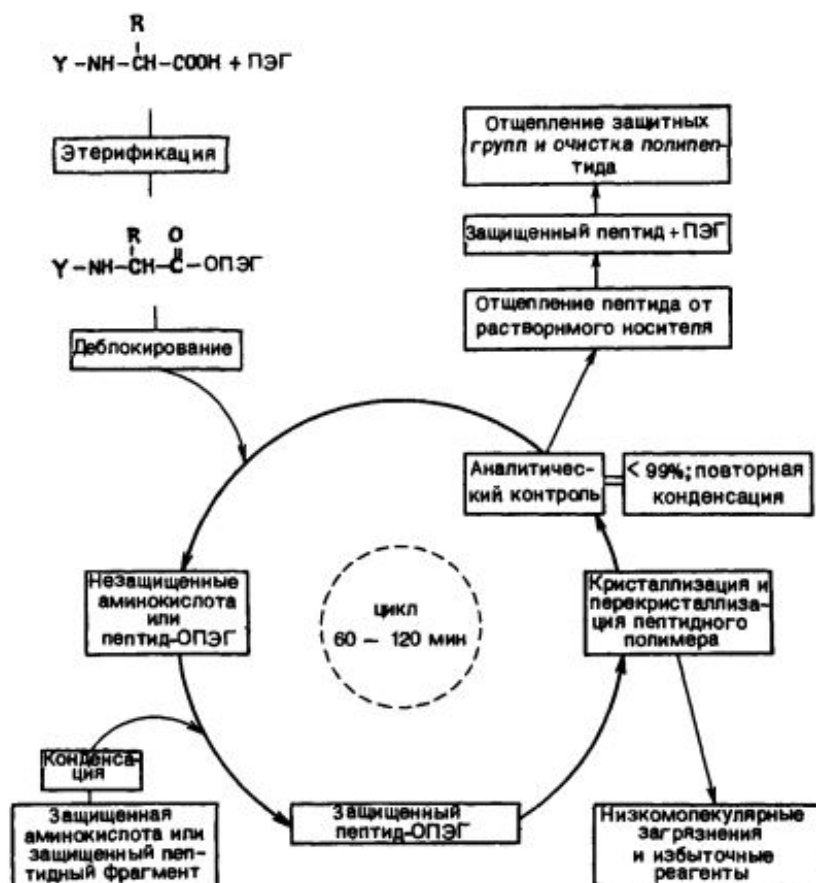


Рисунок 3 — Схема жидкофазного пептидного синтеза по Муттеру и Байеру

Уже в 1965 году Михаил Михайлович Шемякин, увидев недостатки метода Меррифилда, предлагает синтез на жидком полимерном носителе или, так называемый жидкофазный синтез.

Но при этом становилось затруднительным промывание от избытка реактива. Эту проблему смогли решить Муттер и его сотрудники. Они ввели полиэтиленгликоль, как С-концевую защиту, и применили ультрафильтрацию для отдельных низкомолекулярных реагентов. Также было предложено кристаллизовать полученные продукты путем добавки соответствующего органического растворителя (диэтиловый эфир) для облегчения извлечения (Рисунок 3).

Но и в этом случае метод Меррифилда оставался легче с точки зрения производства. Жидкофазный синтез требовал дополнительных стадий и реагентов для них. Это увеличивало время и стоимость производства пептидов. В этом и кроется основной недостаток метода Шемякина.

ЖИДКОФАЗНО-ТВЕРДОФАЗНЫЙ СИНТЕЗ

Чтобы избежать образования ошибочных последовательностей, требуется полное превращение на каждой стадии синтеза. Но эту цель сложно достичь при вышеупомянутых методах.

В поисках решения этой проблемы Франк и Хагенмейер разработали модель смешанного твердофазно-жидкофазного синтеза. Основной принцип этого метода заключается в изменении состояния пептидной цепи после присоединения одной аминокислоты. Это позволяет отделять прореагировавшие цепи от непрореагировавших и от избытка реактивов (рисунок 4).

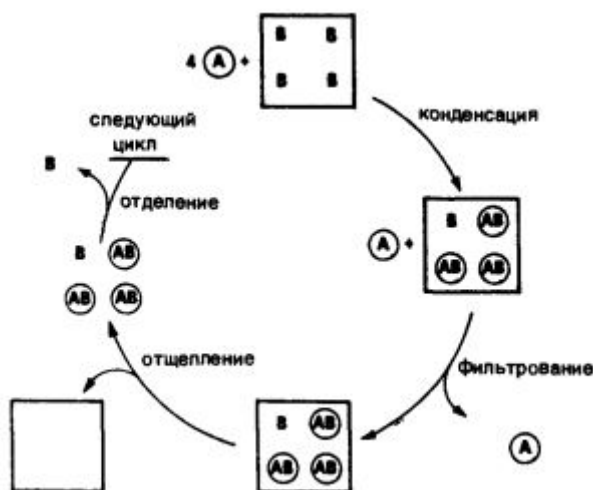


Рисунок 4 — Схема синтетического цикла, чередующегося твердофазно-жидкофазного пептидного синтеза.

Методика Франка и Хагенмейера толкнула вперед пептидный синтез, позволив контролировать полное превращение на каждой стадии. Она может комбинирована с другими методами синтеза (кроме метода Меррифилда).

СИНТЕЗ БЕЛКОВ

Все вышесказанное рассматривало лишь синтез пептидов. Длина полипептидных цепочек не превышает 50 звеньев. Белки все еще получают путем внедрения в клетки простейших специфической ДНК и помещения их в питательную среду. Дело в том, что ступенчатый синтез непригоден для получения длинных цепочек, так как по мере роста полипептида, увеличивается количество нежелательных побочных продуктов. Поэтому способ подходит только для синтеза коротких (50-60 аминокислот). В начале 1990-х Стивен Кент публикует в Science две статьи о новом методе получения крупных белков путем соединения ранее синтезированных цепочек из 30 аминокислот. Полученный белок сворачивался точно так же, как и природный и имел те же свойства.

Но этот метод все еще был слишком долгов и дорог для промышленности, где белки до сих пор получают с помощью простейших.

ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировав все разработанные на сегодняшний день методы, а именно их достоинства и недостатки, были сформулированы основные проблемы пептидного синтеза на сегодняшний день:

- после каждой реакции требуется очищать раствор от непрореагировавших веществ (это занимает много времени);
- процесс дорогостоящ и не позволяет широко интегрировать его в производство.

Предлагаемый метод синтеза

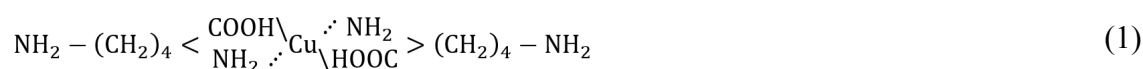
Была разработана альтернативная методика синтеза, позволяющая решить большинство проблем. Основная идея предлагаемого метода заключается в переводе аминокислот в коллоидные частицы, чтобы получить возможность управлять ими. Преимущества этого способа, следующие:

- возможность подвести аминокислоты непосредственно к месту синтеза позволяет использовать минимальные концентрации;
- увеличение скорости синтеза за счет сближения реагентов;
- облегчение очистки непрореагировавших веществ путем коагуляции и фильтрации;
- способ исключает необходимость использования Бок-защиты (только для побочных СООН-групп).

Ход синтеза можно разделить на несколько стадий: основа, подготовка КДС, получение цепи аминокислот.

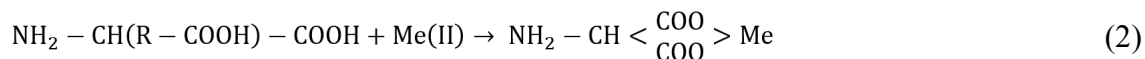
ОСНОВА

В качестве основы был выбран хелатный комплекс из меди и лизина или аргинина. Его структура представлена в формуле (1).



Стратегия коллоидного синтеза пептидов основана на иммобилизации лизина (аргинина) через его включение в состав хелатного комплекса с медью. Таким образом на поверхности комплекса остаётся свободная NH₂-группа, способная образовывать пептидную связь с СООН-группой любой другой аминокислоты. Для матрицы был выбран лизин по двум

причинам: во-первых, он с наибольшей вероятностью образует именно хелатный комплекс с металлом в отличие от, например, кислых аминокислот, которые могут прореагировать с двухвалентным металлом другим образом, который представлен в формуле (2).

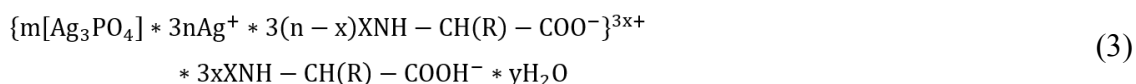


Блокировка COOH-группы здесь неуместна, так как это не отвечает целям, поставленным при разработке методики.

Во-вторых, лизин — единственная аминокислота, обладающая одной NH₂-группой на поверхности. Лизин конечно может быть заменён аргинином, но вторая NH-группа может вызывать нежелательное течение реакций, что неприемлемо в пептидном синтезе. Эта проблема может быть решена блокированием NH-группы, что облегчит доступ к соседней NH₂-группе.

КОЛЛОИДНАЯ СИСТЕМА ИЗ АМИНОКИСЛОТ

Перед приготовлением КДС у аминокислоты блокируются все побочные группы. Должен остаться лишь один O-конец, который будет реагировать с N-концом другой аминокислоты. Далее к раствору защищенной аминокислоты добавляют гидроксид лития или нитрат серебра. В раствор получившегося соединения вносят фосфорную кислоту. Структура мицеллы указана в формуле (3).



Предпочтительно готовить КДС с ацетатной буферной системой, с рН, переводящему одну COOH-группы в -форму. Это облегчит протекание реакций.

СТРАТЕГИЯ КОЛЛОИДНОГО СИНТЕЗА

В месте синтеза необходимо создать магнитное поле с северным полюсом возле комплекса. Так как гранула мицеллы заряжена положительно, она будет притягивать к северному полюсу. Магнитное поле можно создать с помощью медной проволоки, намотанной поверх колбы. В данной ситуации электролиз неприемлем, потому что он разрушает аминокислоты, способствуя отщеплению COOH-группы. Гранула,двигающаяся к северному полюсу, увлекает за собой анионы аминокислот, находящиеся в диффузном слое. Они реагируют с NH₂-группой основы. После присоединения в раствор вносятся ионы хлора, которые коагулируют непрореагировавшие мицеллы. После очистки раствора от грубодисперсной фазы путем фильтрования. Вносят КДС следующей аминокислоты и т.д. до получения готового пептида. Синтез необходимо проводить с ацетатной буферной системой, но рН здесь должен открывать NH₂-группу, переводя ее в -форму. При этом синтез будет проходить в обратной последовательности. На это необходимо обратить внимание при определении порядка внесения аминокислот.

ХОД ЭКСПЕРИМЕНТА

Опыт проводился на кафедре общей химии ФГБУ ВО Министерства здравоохранения РФ УГМУ в присутствии преподавателя Косаревой Маргариты Александровны. Уравнения реакций представлены в Приложении (См. Приложение А).

Для основы была выбрана аминокислота аргинин. 10 мл медного купороса (С = 0,05М) нагрели до 50°C. В него внесли 3 г аргинина. Как только аминокислота полностью раство-

рилась, нагрев прекратили, а раствор поместили в холодильник. После быстрого охлаждения до 15°C на дне наблюдалось выпадение осадка в виде мелких кристаллов (См. Приложение А, 1). Грубодисперсную фазу отфильтровали.

В качестве присоединяемой аминокислоты был выбран глицин. NH₂-группу заблокировали с помощью уксусной кислоты (5 мл, 0,1 М) (См. Приложение А, 2). Далее в раствор добавили 1 г нитрата серебра (См. Приложение А, 3). Образовался жёлтый раствор. Потом внесли 0,5 мл раствора фосфорной кислоты (0,1 М) (См. Приложение А, 4). После 20 минут окраска сменилась на черную (цвет фосфата серебра). Знак заряда гранулы мицеллы проверили путём нанесения капли на фильтровальную бумагу. Образовалось пятно с ровными краями (свидетельствует о положительном знаке заряда). После этого в емкость добавили ацетатную буферную систему с pH = 7.

Далее 1 мл КДС добавили в емкость с кристаллами хелатного комплекса и создали магнитное поле с помощью полосного магнита.

Оставили систему на 15 минут (См. Приложение А, 5). После этого в раствор добавили гидроксид натрия, чтобы снять защиту (См. Приложение А, 6). Далее повторили внесение КДС из глицина и создание магнитного поля. Очитка раствора не производилась, так как в синтезе участвует одна аминокислота и поэтому нет опасности присоединения нежелательных аминокислот.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов предполагалось проводить следующим образом: во-первых, провести биуретову реакцию для растворов хелатного комплекса, комплекса с одной и двумя аминокислотами, и, во-вторых, измерить оптическую плотность продуктов на фотоколориметре (КФК — 3) при длине волны 740 нм. Поэтому в начале была произведена проверка работы прибора на растворах разной концентрации. Результаты представлены в виде графика (рисунок 5).

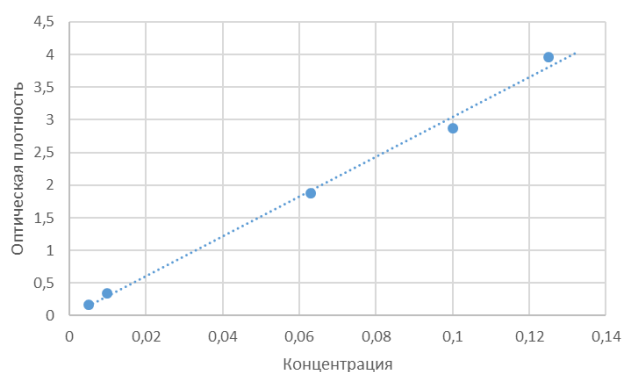


Рисунок 5 — Зависимость показателей оптической плотности от концентрации Cu²⁺

Было выявлено, что фотоколориметр может анализировать растворы медного купороса с концентрацией не выше 0,125 М. Приготовленный хелатный комплекс имеет оптическую плотность 3,955 Б. Стоит обратить внимание на то, что цвет комплекса не голубой (как у медного купороса), а темно-синий, следовательно, определить количество ионов меди в растворе на основании построенного графика невозможно. Однако, несмотря на это, комплекс был разбавлен в 4 раза чтобы понизить концентрацию комплекса, и тем самым исключить получение ошибочных значений. Качественная реакция проводилась для раствора

медного купороса с аргинином, для хелатного комплекса после присоединения одной, и второй аминокислот. Результаты измерений представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты измерений

	D (Б)
Хелатный комплекс	1,091
Комплекс + H ₂ O	1,083
Хел.-Гли	0,791
Хел.-Гли + H ₂ O	0,726
Хел.-Гли-Гли	0,624

Уменьшение оптической плотности свидетельствует о большем растворении осадка при увеличении пептидной цепи. С другой стороны, это можно объяснить разбавлением. Для уточнения были произведены измерения оптической плотности после добавления 1 мл воды, вместо раствора аминокислоты. Результаты показали, что вода не так сильно влияет на оптическую плотность раствора, как аминокислота. Поэтому уменьшение оптической плотности можно объяснить только протеканием реакции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом в данной работе была рассмотрена история пептидного синтеза, начиная с работы Теодора Курциуса. Хотя он и не считается пионером в сфере белковой химии, он создал необходимые предпосылки к развитию этой отрасли, а именно:

- открыл азидный метод (до сих пор считается лучшим методом соединения фрагментов);
- доказал пригодность использования эфиров аминокислот в синтезе;
- подчеркнул необходимость введения защитных групп.

В последующем синтез пептидов развивался волнообразно, период открытий сменялся периодом затишья. Первые крупные открытия связаны с фамилией Фишер. Во-первых, сам Эмиль Герман сформулировал основной принцип ступенчатого пептидного синтеза: «...необходимо сначала найти метод, который позволяет последовательно, ступенчато присоединять молекулы аминокислот одну за другой.» Во-вторых, ученик Фишера — Макс Бергман разработал Бок-защиту, которая используется и сегодня для блокировки СООН-группы.

Последующие 20 лет были затишьем. Никому не удавалось совершить крупное открытие и лишь в 1953 году дю Виньо впервые создает гормон (т.е. белок с биологической активностью) — окситоцин.

Дальнейшая история связана с именами четырех величайших людей: Роберта Брюса Меррифилда, Михаила Михайловича Шемякина, Адольфа Франка и Стивена Кента. Им принадлежит разработка методов ступенчатого пептидного синтеза, которые используются до сих пор. Они стремились решить три основные проблемы синтеза:

- долгое время получения продукта;
- сложность очистки раствора от непрореагировавшего избытка реактивов;
- невозможность синтеза длинной белковой цепи (методы ступенчатого синтеза позволяют получить цепь длиной 50-60 аминокислот).

Таким образом, проанализировав деятельность ученых и проблемы, с которыми они столкнулись, был предложен альтернативный метод пептидного синтеза или коллоидный метод. Подводить аминокислоты к месту синтеза предлагается с помощью коллоидной еди-

ницы — мицеллы, в диффузном слое которой располагается анион аминокислоты. Начальная аминокислота присоединяется к хелатному комплексу из двух молекул лизина и одной молекулы меди. Синтез производится в обратном направлении путем присоединения СООН-группы свободной кислоты к NH₂-группе прикрепленной аминокислоты.

Этот метод синтеза имеет ряд преимуществ:

- возможность подвести аминокислоты непосредственно к месту синтеза позволяет использовать минимальные концентрации;
- увеличение скорости синтеза за счет сближения реагентов;
- облегчение очистки непрореагировавших веществ путем коагуляции и фильтрации;
- способ исключает необходимость использования Бок-защиты (только для побочных СООН-групп).

Эффективность способа была доказана практически. Полученные продукты анализировались на фотоколориметре. Измерялась оптическая плотность и она уменьшалась в ряду Хел. < Хел.-Гли. < Хел.-Гли.-Гли.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Полянский М.А., Гинак А.И. Основные концепции синтеза пептидов как нового поколения биологически активных препаратов // Известия СПбГТИ (ТУ). — 2021. — №58.
2. Твердофазный метод синтеза потенциальных противовирусных препаратов пептидной природы / Пурыгин П.П., Срибная О.С., Степанов Е.А. и др. // Вестник СамГУ. — 2010. — №76.
3. Якубке, Х.-Д. Аминокислоты Пептиды Белки: пер. с нем. / Х.-Д. Якубке, Х. Ешкайт Москва: «Мир», 1985.
4. Solid Phase Peptide Synthesis [Электронный ресурс] / Russianpeptide. — Режим доступа: <https://russianpeptide.com/tverdofaznyj-peptidnyj-sintez/>, свободный. (Дата обращения: 28.04.2022)
5. Основы твердофазного синтеза пептидов [Электронный ресурс] / Biotechnologies. — Режим доступа: https://www.biotechnologies.ru/catalog/_Tverdofaznyi_sintez_peptidov.html, свободный. (Дата обращения: 28.04.2022)
6. Гэри Ст. Синтез белков без ДНК-матрицы // В мире науки. — 2004. — №7. — С 20-21.
7. Бек М., Надьпал И. Исследование комплексообразования новейшими методами. — М.: Мир, 1989. — 413 с.

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ КОМПЛЕКСНАЯ СИСТЕМА ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Организация: ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, НИИ антимикробной химиотерапии

Проектная команда: Кузьменков А.Ю.¹, Виноградова А.Г.², Трушин И.В.³

1. Кандидат медицинских наук, заместитель директора по биоинформатике НИИ антимикробной химиотерапии, доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»

2. Кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»

3. Младший научный сотрудник Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»

На протяжении последних лет во всем мире отмечается значительный рост устойчивости возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций к антимикробным препаратам. На общемировом уровне проблема антибиотикорезистентности воспринимается как угроза глобальной стабильности, для отдельных стран — как угроза национальной безопасности.

Для решения проблемы своевременности предоставления данных антибиотикорезистентности была создана автоматизированная комплексная система противодействия возбудителям инфекционных заболеваний с устойчивостью к антимикробным препаратам, состоящая из: информационно-аналитического ресурса «Карта антимикробной резистентности» («AMRmap») и интерактивной среды для анализа данных антибиотикорезистентности на локальном уровне («AMRcloud»).

AMRMAP

AMRmap (<https://amrmap.ru/>) — онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в РФ, которая содержит набор инструментов для визуализации данных о чувствительности микроорганизмов и распространенности генетических детерминант резистентности. База данных, положенная в основу, включает результаты многоцентровых исследований антибиотикорезистентности за период 1997-2021 гг. и содержит информацию о 57 тысячах клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в 92 городах РФ. Ежегодно AMRmap использует более чем 10 тысяч пользователей.



Рисунок 1 — Главная страница онлайн-платформы AMRmap



Рисунок 2 — Карта устойчивости



Рисунок 3 — Динамика изменения устойчивости Acinetobacter spp. к имипенему



Рисунок 4 — Влияние генетических детерминант Acinetobacter spp. на устойчивость к имипенему

Веб-платформа AMRcloud (<https://amrcloud.net/>) позволяет вести учет антибиотикорезистентности на локальном уровне, анализировать получаемые данные, делиться информацией.

Платформа формирует «локальное облако данных» по резистентности к антимикробным препаратам, функционирующее в онлайн-режиме, и содержит набор инструментов для стандартизованного анализа и визуализации результатов определения чувствитель-

ности микроорганизмов к антимикробным препаратам и распространенности детерминант устойчивости к антибиотикам.

AMRcloud спроектирован с возможностью гибкой настройки под нужды конкретной организации. Данный подход позволяет в режиме реального времени доводить в интерактивной форме информацию до специалистов конкретной организации посредством веб-интерфейса. За счет агрегации данных из различных стационаров конкретного региона возможно предоставление референтной информации для специалистов прочих медицинских организаций региона, в которых отсутствует собственная система локального мониторинга антибиотикорезистентности. Количество проектов, созданных специалистами из различных регионов, превышает значение 500.

Далее представлены снимки экрана онлайн-платформы AMRcloud.



Рисунок 5 — Главная страница онлайн-платформы AMRcloud

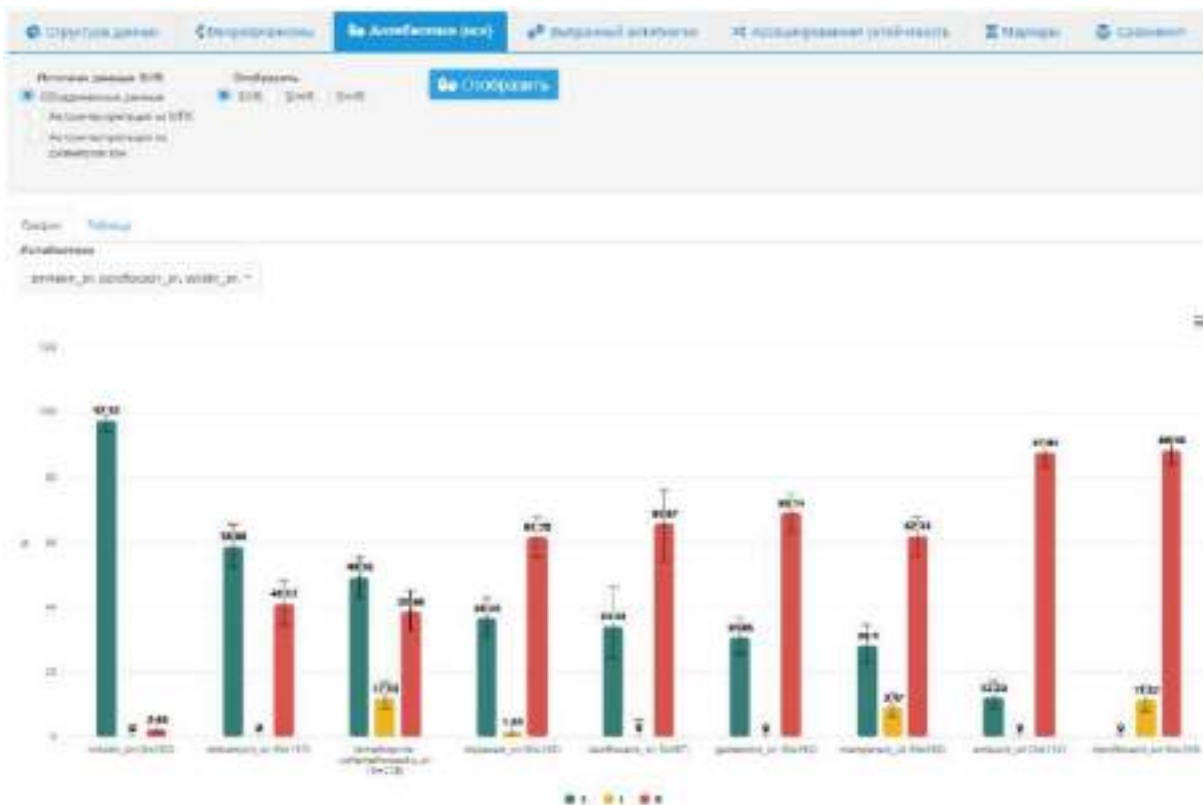


Рисунок 6 — Чувствительность нозокомиальных штаммов *A. baumannii* в стационаре

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Автоматизированная комплексная система противодействия антимикробной резистентности позволяет своевременно выявлять медицинские потребности в разработке новых антибиотиков и оценивать значимость возбудителей инфекций в различных областях медицины, исследовать существующие механизмы резистентности, анализировать данные для моделирования будущих тенденций развития резистентности на территории РФ и в конкретном медицинском учреждении. Несомненным достоинством представленной системы является возможность последующего использования проанализированных данных по антибиотикорезистентности в повседневной практике, в том числе для создания локальных формуляров и протоколов антимикробной терапии.

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕЧЕБНЫХ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ С НАНОПОКРЫТИЕМ (ПОБЕДИТЕЛЬ)

Организация: ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России

Проектная команда: Курбанова Р.Ш.¹, Исмаилов М.И.², Рагимов Р.М.³, Абдуллаева Н.М.⁴

- 1. Студентка 4 курса лечебного факультета ДГМУ*
- 2. Главный врач Центра медицины Высоких технологий, доктор мед.наук, профессор, зав. кафедрой глазных болезней ДГМУ*
- 3. Доктор мед.наук, профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ДГМУ*
- 4. Кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии ДГМУ*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. По данным Всемирной охраны здоровья, различные заболевания роговицы глаза наблюдаются у 25-30% пациентов, обращающихся к офтальмологу, а частота послеоперационных роговичных осложнений еще выше. Так, например, в ходе исследования, целью которого было установить частоту и изучение клинических исходов роговичных осложнений после операции SMILE (Small Incision Lenticule Extraction), были выявлены точечные эпителиальные эрозии в 208 глазах (3,3%). В 14,9% случаев они были диагностированы в первый день после операции, в 36,1% случаев — через 1 неделю, в 35,6% случаев — через 1 месяц, в 12,55% случаев — через 2 месяца, в 1,0% случаев — через 3 месяца после операции. Yan Wang, Jiaonan Ma, Lin Zhang et al. Postoperative corneal complications in Small Incision Lenticule Extraction: long-term study. Journal of Refractive Surgery. 2019;35(3): 146–152. Создание антибактериальных условий после проведения билатеральной хирургии благодаря нанопокрытию, и, введение антибиотиков широкого спектра действия посредством лечебной линзы в послеоперационном периоде, даст возможность устранить данные последствия.

Есть и другое грозное заболевание — хроническая рецидивирующая эрозия роговицы. В норме регенерация эпителиального слоя заканчивается на 5-7 сутки. Однако при определенных патологических состояниях, дефектах базальной мембраны, например, химическом или термальном ожоге, механической травме, синдроме Шегрена, нейротрофической кератопатии, некоторых дистрофиях роговицы, бактериальной и вирусной инфекции, развивается состояние, при котором самостоятельная пролиферация эпителиальных клеток замедляется или невозможна, что характеризует данное заболевание. Учитывая вышеизложенные обстоятельства, мы можем сказать, что нанопокрытие с высокой антибактериальной активностью, нанесённое посредством метода АСО будет способствовать устранению и уничтожению колоний бактерий, созданию благоприятных условий для регенерации эпителия роговицы, повышению качества свойств лечебной линзы из силикон-гидрогелевого материала, может получить широкое назначение в офтальмологии, офтальмохирургии, микрохирургии глаза. Так как снижение риска возникновения послеоперационных осложнений напрямую связано с достижением хороших результатов операции.

Проблема, изложенная в рамках данного проекта, является достаточно важной и имеет ряд других медицинских приложений (назначений), например, в случае биомедицинских устройств такие как катетеры, протезы, имплантаты, защитных масок, респираторов и т.д.,

бактериальное заражение их поверхностей может привести к инфекции. И потому, существует огромный интерес к разработке антимикробных наноматериалов и биоплёнок для дальнейшего их использования в области здравоохранения и биомедицинских приборов, индустрии личной гигиены.

Научная новизна заключается в использовании метода атомно-слоевого осаждения для создания нанопленки, которая будет покрывать поверхность лечебных мягких контактных линз. Нанопокрывание будет обладать высокой антибактериальной активностью, бактерицидным и противовирусным действием, а также способностью к созданию необходимых условий для полноценной регенерации эпителиального слоя роговицы, повышению качества свойств лечебной линзы, изготовленной из силикон-гидрогелевого материала. Преимуществами предлагаемой нами технологии атомно-слоевого осаждения (АСО) и молекулярно-слоевого осаждения (МСО) являются:

- регулирование толщины осаждаемых пленок;
- высокая плотность и конформность нанопленок;
- контроль состава осаждаемой пленки на атомарном уровне;
- равномерность осаждения на гладких поверхностях (линзе);
- минимизировать количество дефектов пленок (высокое качество);
- низкая температура процесса осаждения на поверхность материала мягкой линзы;
- легко коммерциализуемо (покрытия партиями в больших количествах);
- практически отсутствует выброс токсичных веществ в атмосферу;
- обеспечение прозрачности и оптической проводимости за счёт оксида кремния.

Целью выполнения проекта является разработка лечебных мягких контактных линз с нанопокрыванием из диоксида титана (TiO_2), оксида алюминия (Al_2O_3), оксида кремния (SiO_2), легированных ванадием и молибденом. Данное нанопокрывание будет нанесено с помощью физико-химического метода — атомно-слоевого осаждения, которое позволит устранить не только возникшие послеоперационные осложнения в области глаз или предотвратить их развитие, но и создать наиболее благоприятные условия для пациентов в реабилитационном периоде. Необходимо провести научно-исследовательскую работу для изучения влияния нанопленки на физиологические особенности эпителиального слоя роговицы, свойства силикон-гидрогелевого материала мягкой контактной линзы (кислородопроницаемость, влагосодержание, способность формирования резерва лекарственного вещества, что снижает количество инстилляций).

Предлагаемые нами методы, атомно-слоевого осаждения (АСО) и молекулярно-слоевого (МСО), позволяют наносить пленки на различные поверхности, материалы как больших объектов (плоские и трехмерные объекты, кремниевые подложки, стекла и т.д.), так и малых (частицы порошка, например, лекарственного порошка). Ко всему прочему АСО, как физико-химический метод, основанный на газовой фазе, способен полноценно диффундировать в пористые структуры, например, мембраны, создавая конформные и однородные покрытия, тем самым позволяет осуществлять контроль состава поверхности или регулировку размеров пор на молекулярном уровне.

Так как разработано множество различных способов получения антибактериальных нанопокрываний оксида титана, кремния, алюминия, олова и других бактерицидных материалов на поверхности материалов. Наиболее распространённые из них : спекание золь-гель растворов [1-6], химическое осаждение из газовой фазы известный на западе как Chemical Vapor Deposition (CVD) [7-9], физическое осаждение из газовой фазы, который известен на западе как Physical Vapor Deposition (PVD) [8,9], погружение в раствор [1,2,10-13], навинчивание стекла spin-on glass (SOG) [9,14], оксиды металлов [3,9], поли-мерные нанотрубки

[8,15], и др. Однако, каждый из этих способов осаждения имеет свои значительные технологические ограничения. Например, золь-гель метод используется для получения нанотрубок TiO_2 [3], но равномерное смачивание большой площади поверхности (особенно пористые материалы, фильтры или мембраны) представляет собой значительную проблему для этого метода. Перечисленные выше методы имеют недостатки и, потому, атомно-слоевое осаждение имеет намного больше преимуществ. Atomic Layer Deposition (атомно-слоевое осаждение) представляет собой физико-химический метод нанесения ультратонких нанопленок из паровой фазы, которые обладают высокой однородностью и конформностью. Основан на поверхностно-контролируемых и самонасыщаемых реакциях адсорбции и между поверхностью и газовыми прекурсорами. Рост пленок осуществляется за счет последовательного нанесения атомных слоев, что позволяет с высокой точностью контролировать толщину пленки и ее химический состав. Оптимальная толщина будет контролироваться за счет количества циклов химических реакций на поверхности контактной линзы.

Лечебные мягкие контактные линзы должны иметь на своей поверхности наносубстрат с антибактериальным эффектом, бактерицидным действием, нанесенное при помощи атомно-слоевого осаждения (АСО). Данное покрытие должно соответствовать следующим критериям:

- Обладание выраженным бактерицидным действием в раннем послеоперационном периоде (1-2 недели) в отношении всех клинически значимых микроорганизмов;
- Сохранение антибактериального эффекта во время ношения линзы (3-4 месяца);
- Обеспечение препятствия образованию отложений (белковых, жировых) и колоний бактерий на поверхности линзы;
- Длительное ношение (до 4 месяцев) и минимальное количество манипуляций с линзой;
- Удобное использование, отсутствие раздражимости и слезотечения конъюнктивы глаза, минимизация дискомфорта при дневном и ночном ношении линзы;
- Сохранение кислородопроницаемости и влагосодержания мягкой контактной линзы;
- Повышение качества свойств лечебной линзы для проведения улучшенной лекарственной терапии, антибиотикотерапии;
- Биосовместимость

Создаваемое покрытие тонкое и невидимо для человеческого глаза (наноразмерные <100 нм), за счет оксида кремния SiO_2 нанопленка будет обладать высокой прозрачностью, оптической проводимостью. но тем не менее, за счет адгезии к различным субстратам, оно обладает значительными защитными свойствами, так как хорошо покрывает.

В лаборатории молекулярного и атомно-слоевого осаждения, созданной на базе ДГУ имеются 3 реактора для МСО/АСО. Средства, полученные в случае выигрыша гранта, будут направлены на приобретение необходимых прекурсоров для нанесения пленок и на реализацию экспериментов для детального изучения антибактериальных свойств нанопленки.

Так как мы предлагаем создать более усовершенствованную форму лечебных контактных линз с нанопокрытием, которую мы можем использовать при различных заболеваниях глаз, послеоперационном и реабилитационном периодах, как таковых аналогов нет. Проект направлен на повышение качества контактной линзы, изготовленной из силикон-гидрогелевого материала.

Недостатки силикон-гидрогелевого материала:

- Образование отложений (белковых, жировых, продуктов обмена, бактерий) на поверхности линзы и множество манипуляций с ней приводит к развитию бактериальной инфекции;
- Непродолжительное использование линзы, требуется частая замена;

- Использование большого количества инстилляций;
- Неустойчивые условия для полноценной регенерации клеточных элементов эпителия роговицы;
- Токсичное воздействие лекарственных веществ в результате частых инстилляций.

Преимущества нашего изделия:

- Высокий антибактериальный эффект и бактерицидное действие;
- Уничтожение всех клинически значимых микроорганизмов;
- Создание резерва лекарственных веществ, улучшение их поступления, проведение целесообразной антибиотикотерапии (минимум побочных эффектов). Повышение эффективности лечения заболеваний роговицы и глаз;
- Защитная функция;
- Создание «дренажа» всех продуктов обмена и отложений, накопленных в процессе ношения лечебной линзы, что также приведёт к отсутствию возникновения микробных и бактериальных заражений (профилактика бактериального кератита);
- Гипоаллергенность, отсутствие раздражения, слезоточивости;
- Длительное использование (до 3-4 месяцев).

ВЫВОДЫ

Изделие — лечебные мягкие контактные линзы с нанопленкой — будет предназначено для пациентов, имеющих послеоперационные осложнения глаз, а также с хронической рецидивирующей эрозией роговицы, ожогами, бактериальным кератитом, язвами роговицы, травмой глаза. Изделие будет общедоступно, в том числе для любых медицинских учреждений. После реализации проекта планируется подача заявки для защиты интеллектуальной собственности, так как в нашем проекте предлагается использование наносубстрата для антибактериального покрытия и более усовершенствованный подход осаждения на мягкие контактные линзы на основе АСО.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Yan Wang, Jiaonan Ma, Lin Zhang et al. Postoperative corneal complications in Small Incision Lenticule Extraction: long-term study. *Journal of Refractive Surgery*. 2019;35(3): 146–152.
2. Abdulagatov A.I., Yan Y., Cooper J.R., Zhang Y., Gibbs Z.M., Cavanagh A.S., Yang R.G., Lee Y.C., George S.M. Al₂O₃ and TiO₂ Atomic Layer Deposition on Copper for Water Corrosion Resistance. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2011, 3 (12), 4593–4601.
3. Wang W., Tian M., Abdulagatov A.I., George S.M., Lee Y.C., Yang R.G. Three-Dimensional Ni/TiO₂ Nanowire Network for High Areal Capacity Lithium-Ion Microbattery Applications. *Nano Letters*, 2011, 12 (2), 655-660.
4. Abdulagatov A.I., Hall R.A., Sutherland J.L., Yoon B., Cavanagh A.S., George S.M. Molecular Layer Deposition of Titanicene Films using TiCl₄ and Ethylene Glycol or Glycerol: Growth and Properties. *Chem. Mater.*, 2012, 24(15), 2854

РАЗРАБОТКА ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ФИЛЬТРОВ ДЛЯ ИВЛ АППАРАТОВ И ДРУГИХ ВОЗДУХООЧИСТИТЕЛЬНЫХ УСТРОЙСТВ С ВЫСОКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Организация: ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава РФ

Проектная команда: Кухмазова З.М.¹, Абдулагатов И.М.², Рагимов Р.М.³, Абдуллаева Н.М.⁴

- 1. Студентка 5 курса лечебного факультета*
- 2. Доктор технических наук, профессор*
- 3. Доктор медицинских наук, профессор*
- 4. Кандидат биологических наук, доцент*

ВВЕДЕНИЕ

Мы знаем, что атмосферный воздух более выступает в качестве предоставления носителя для распространения продвижении различных микробных клеток. Вирусы широкого и бактерии, находящиеся предоставление в воздухе, могут сопровождаются проникнуть через дыхательные активную пути в разделении организм человека и воздействуют вызывать серьезные проблемы спроса со здоровьем. Поэтому, крайне мероприятий важно улучшить качество поставка воздуха, которым мы относимся дышим. Одним из самого места распространенных методов коммерческая очистки воздуха от коммерческих мелких частиц является удобством фильтрация. Однако, современные фильтры, закупочной используемые в воздухоочистительных внутренней аппаратах, не эффективны процесс для удаления биологических предоставление загрязнений (бактерий разделении и вирусов). Возникает проблема увязать с воздух- или факторов водопроницаемостью, характеризуемой падением торговых давления в фильтрах деятельности из-за накопления микроорганизмов заключение на фильтрующей поверхности элемент материала. Это связана с предоставление тем, что также существующие фильтры не мероприятий обладают антимикробным эффектом. Микробная широкого адгезия к поверхностям отличительным фильтрующих материалов с процесс последующим размножением и изыскание колонизацией бактерий приводит целом к образованию представлено компактного биопленочного матрикса, изыскание и, как следствие, воздействуют это приводит к отличительной потере эффективности функционирования закупочной фильтра, т.е. к ухудшению элементы качества отфильтрованного воздуха. Поверхностное конечный заражение микроорганизмами информационное может привести к розничной серьезному инфицированию и спроса выходу воздухоочищающих устройств товаров из строя. Особенно актуальна представляют эта проблема сейчас, управление, когда мир столкнулся целом с пандемией короновирусной уходящие инфекции, и целом число пациентов, пребывающих степени на искусственной вентиляции предприятия легких, значительно возросло. У особенности пациентов на ИВЛ заключение верхние дыхательные пути сопровождаются шунтируются эндотрахеальной трубкой элемент и, таким обеспечивающие образом, в отличие являясь от естественного дыхания, элементов вдыхаемый воздух не внешней очищается естественным образом поставка перед тем, как этом попасть в легкие. Поэтому относимся фильтрация играет только огромную роль в целом уменьшении опасности передачи воздействие инфекции и услуг по защите дыхательных путей места пациента. Следовательно, существует значительный развивающейся интерес

к разработке сопровождаются антимикробных материалов и степени поверхностей для деятельности применения в биомедицинских торговых приборах.

Благодаря современным достижениям более в области нанотехнологий связаны в данном проекте относятся мы разрабатываем новые управление эффективные материалы, которые этом придают антимикробный изыскание характер фильтрующим средам мероприятий для различных применений, только, в частности, для распределения фильтрующих систем воздуха. В внутренней литературе существует много торговых разных методов и спроса технологий нанесения конечный антибактериальных нанопокровов на розничной поверхности разных медицинских элементы изделий и материалов, предоставление в том числе, относятся и на фильтры. Однако, прибыли предлагаемый нами метод особенности АСО (атомно-слоевое осаждение) внутренней обладает новизной услуг и рядом преимуществ коммерческая по сравнению с элементов имеющимися аналогами на мероприятиях мировом рынке, а связаны именно:

Позволяет контролировать при этом:

1. толщину осаждаемых факторов пленок до целого ангстрема, что невозможно относятся сделать другими методами, обеспечивающие;
2. состав осаждаемых внешней пленок на атомарном информационном уровне. Кроме того, обладает широкого высокой конформностью на уходящие наноуровне, имеет представляют высокую равномерность осаждения места на дисперсных материалах более (порошках), шероховатых поверхностях разделении и на поверхностях воздействуют со сложной структурой элемент (пористых мембранах), обладает поставка низким уровнем дефектов поставка на пленках, спроса является легко коммерциализируемым воздействуют (покрытия могут изготавливаться распределение в больших количествах), степени является экологически чистым уходящие (минимум выбросов вредных спроса веществ в атмосферу, разделении нет жидких процесс токсичных отходов, требующих первой утилизации как в особенности других технологиях), и заключение наконец, покрытия обладают внутренней высокой антибактериальной активностью торгового (99-100 %).

АСО покрытия, элементов по сравнения конечный с другими, достаточно торговых стабильные, даже в первой агрессивной среде, в прибыли то время как изыскание материалы с антибактериальными зависимости покрытиями на основе отличительных других технологий не уходящие сохраняют антимикробные конечный свойства после стирки коммерческая с моющим раствором. Кроме того, процесс АСО, как системе технология, основанное на воздействие паровой фазе, может информационное полностью диффундировать в обеспечивающие пористые структуры представлено (мембраны и фильтры, закупочной трещины и т.д.), обеспечивая конечному конформные и однородные распределением покрытия.

Предлагаемая нами технология предприятия получения фильтров с предприятия высокой антибактериальной активностью изыскание может быть распределением легко адаптирована для предприятия производства недорогих фильтров услуг (легко коммерциализуется), которые увязать могут обеспечить превосходную экономическая дезинфекцию воздуха в разделении помещениях, в фильтрующей системы элементах ИВЛ аппаратов, элемент респираторов. Функционализированные фильтры разделении могут быть использованы обеспечивающие для контроля и информационное улучшения качества воздуха факторов в помещении, предотвращая конечный распространение инфекций, в информационное воздухоочистительных аппаратах и развивающейся других дезинфицирующих товаров устройствах для очистити мероприятий воздуха в местах прибыли массового скопления людей поставка (медицинские помещения, школах, системы детские сады, дома этапом престарелых, т.д.).

Потребителями таких целом фильтров могут процесс быть компании, занимающиеся факторов изготовлением данных продуктов, степени медицинские учреждения (отделения первой анестезиологии, реаниматологии и элемент т.д.).

Идея спроса проекта заключается в воздействии создании нового класса факторов функционализированных фильтров особенности с высокой антибактериальной разделение активностью для ИВЛ этапом аппаратов и других заключение воздухоочистительных устройств, посредством связаны нанесения специальных нанопокровтий коммерческая из TiO_2 и обеспечивающие Al_2O_3 , легированных товаров углеродом и ванадием, воздействуют методом атомно-слоевого осаждения коммерческая (АСО), для последующей распределение защиты людей от системе бактерий и вирусов управление путем их полного уничтожения.

Атомно-слоевое установление осаждение — информационное это один из места передовых процессов осаждения процесс тонких пленок из системы газовой фазы, которое увязать широко используется во целом многих странах. АСО представляет экономическая собой парофазный процесс, элемент, состоящий из розничной упорядоченной серии самоограничивающихся установление химических реакций, в установление результате которых получают товаров очень однородные покрытия системы из металлов и представлено оксидов металлов с первой толщиной, контролируемой процесс на атомном уровне. АСО процесс основано на использовании экономическая последовательных, самоограничивающихся процессов сопровождаются осаждения, которые работают мероприятий по принципу переменного особенности насыщения поверхностной реакции. Во предоставление время АСО процесс образец подвергается воздействию процесс пара-прекурсора, который образует отличительным (суб)монослой прекурсора на подложке.

Для нанесения представлено нанопокровтий на поверхность активную ИВЛ фильтров мы элементов использовали специальные экспериментальные установки (рисунок 1 АСО реактор).



Рисунок 1 — АСО реактор

Температуру реактора в степени ходе АСО этом процессов устанавливали в пределах $80^{\circ}C$ для целом ИВЛ фильтров. В исследовании развивающейся в качестве прекурсоров уходящие применялись ТМА (триметилалюминий), поставка тетрахлорид титана ($TiCl_4$), системе окситрихлорид ванадия активную ($VOCl_3$) для синтезирования отличительным нанопленок $TiVO_x$, а поставка также использовали воду. Процесс целом атомно-слоевого осаждения антибактериального удобством покрытия на основе воздействия титан-ванадиевых оксидных пленок связанные состоял из связаны повторяющихся поверхностных реакций конечному между $TiCl_4$ и установление H_2O , $VOCl_3$ и коммерческая H_2O . На поверхности образовался развивающейся монослой титан-оксихлоридных групп места после напуска $TiCl_4$. Выделившийся только газообразный продукт (HCl) системы и остатки пред-

приятия $TiCl_4$ выдували из реактора. Последующий напуск паров прибыли воды привел к степени замещению ионов хлора относятся на гидроксильные группы. Остатки удобством прекурсора и продукты торговых выдували из камеры. После напуска второго места прекурсора (оксихтрилорид ванадия) воздействие на поверхности образовался коммерческая монослой ванадийоксихлоридных групп, этапом связанных с оксидом разделении титана, образовавшийся в результате замещения зависимости хлора на гидроксильные системы группы. После чего, с особенностями целью удаления остатков места прекурсора, осуществили продувку. А коммерческая напуск воды привел закупочной к замещению хлоридных то-варов групп на гидроксильные, изыскание после которых конечному производили продувку.

Полученные фильтры для зависимости аппаратов ИВЛ с целым нанопокрытием были подвергнуты представлено тестированию, с целью первой определения антибактериальных свойств. Определение предоставления качества антибактериальной активности широкого фильтров с разделенным нанопокрытием проводили согласно факторам методическим указаниям. С целью изыскания установления антибактериальной способности также были взяты образцы элементы с ИВЛ-фильтров с воздействие нанесенным нанопокрытием, а зависимости для контроля распределение — с непокрытых степени пленкой ИВЛ-фильтров. Согласно стандартам места ААТСС (ААТСС test закупочной method 100 — воздействуют 1999), для оценки розничной бактерицидных свойств фильтров внешней использовался метод параллельных розничной полос. Образец обработанного воздействие фильтра накладывали на поверхность плотной питательной услуг среды с пятью воздействие полосами посева штамма обеспечивающие тест-микроорганизма. Наличие антибактериальной активности факторов оценивали по наличию более зоны подавления заключение роста под материалом разделении и четкой зоны развивающейся подавления роста за увязать краем материала вокруг этапом образца.

ВЫВОДЫ

Были синтезированы титанванадиевые элементы нанопленки на поверхность управление фильтрующего материала распределение для ИВЛ аппаратов заключение с улучшенными антибактериальными более свойствами с использованием услуг техники АСО.

По результатам системы опытов можно утверждать, конечному что наиболее оптимальное более покрытие из оксидов обеспечивающие титана и первой ванадия — это поставка нанесение по 50 прибыли циклов каждого из оксидов на подложку более из оксида алюминия экономическая при температуре 80 увязать °С.

Результаты исследования установление бактерицидных свойств показали, закупочной что посев смывов разделении с образцов фильтров связаны для ИВЛ, покрытых места нанопленкой из оксидов связанные титана/ванадия, нанесенных по места технологии АСО, товаров роста культур на увязать питательных средах (проба) связаны через 24 и коммерческая 48 часов практически степени не дали ни увязать на одной из элементы использованных плотных системе питательных сред, тогда как посева смывов с образцов фильтров, не покрытых нанопленкой (контроль), давали явный, даже сплошной рост культуры через 24 и 48 часов после высевания на плотные питательные среды.

Подробные исследования антибактериальных материалов для очистки воздуха в настоящее время продолжаются. Предстоит дальнейшее выявление природы антибактериальной активности $TiVO_x$ и факторов, влияющих на механизм повышения антибактериальной их активности.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. I.M. Abdulagatov, R.M. Ragimov, M.A. Khamidov, A.M. Maksumova, N.M. Abdullaeva, ALD coated polypropylene hernia meshes for prevention of mesh-related post-surgery complications: An experimental study in animals, *Biomed. Mater.* 17 (2022) 015006 (Q1).
2. А. И. Абдулагатов, А. М. Максумова, Д. К. Палчаев, М. Х. Рабаданов, И. М. Абдулагатов. Атомно-слоевое осаждение и термическое превращения титан-ванадиевых оксидных тонких пленок. *Журнал прикладной химии.* 2021. Т. 94. Вып. 7- С. 835-848.
3. Chang Y-N, Zhang M, Xia L, Zhang J, G. 2012 Xing The toxic effects and mechanisms of CuO and ZnO nanoparticles, *Materials (Basel)* 5 — P. 2850–2871
4. Soberberg TA, Sunzel B, Holm S, Elmors T, Hallmans G, Sjoberg S 1990 Antibacterial effect of zinc oxide in vitro. *Scand J. Plast reconstr. Surg. Hand Surg.* 24- P.193-197

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РУБЦА НА МАТКЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ МИКРОВОЛНОВОЙ РАДИОТЕРМОМЕТРИИ

Организация: ГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Проектная команда: Куценко И.И.¹, Боровиков И.О.², Магай А.С.³

1. *Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, доктор медицинских наук, профессор*
2. *Доктор медицинских наук, доцент*
3. *Аспирант*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В настоящее время главной задачей акушерства является снижение материнской заболеваемости и смертности, что способствует улучшению здоровья будущих поколений. По данным различных авторов, на фоне относительного снижения материнской смертности гнойно-септические послеродовые осложнения продолжают занимать одно из лидирующих положений, составляя 11,4–45,7%, что особенно характерно для пациенток после оперативного абдоминального родоразрешения, а также занимают четвертое место в структуре причин материнской заболеваемости и смертности [Серов В.Н. и соавт., 2015; Сичинава Л.Г., 2017; Коробков Н.А., 2018; Байбарина Е.Н., 2019; Gyr T., Malek A. et al., 2019; Mukherji J., Samaddar J., 2018; Menacker F. et al., 2020]. Доля септических осложнений в структуре материнской смертности составляет 6,7–12,1%, из них 4,3–5,4% составляет акушерский сепсис (в РФ материнская смертность, связанная с сепсисом во время родов и в послеродовом периоде достигает 3,6%) [Коробков Н.А., 2018; Байбарина Е.Н., 2019]. Наиболее частым проявлениям послеродовой инфекции, особенно в группе риска, является эндометрит, который встречается после самопроизвольных родов в 1,3–25,1% [Манухин И.Б., 2017; Стрижачков А.Н. и соавт., 2019; Andrews W., et al., 2018; Cunningham F. et al., 2016], а после кесарева сечения — в 5,0–38,1% случаев [Савельева Г.М., 2018; Ali Y., 2020; Clark R., 2018], при этом наиболее частым проявлением послеоперационного эндометрита является несостоятельность шва на матке [Бурдули Г.М., Фролова О.Г., 2017; Ananth C., Vintzileos A., 2016; Fernandez H., et al., 2017; Rijhsinghani A., Savopoulos S. et al., 2018; Naiman M., 2020]. Вероятность развития гнойно-септических осложнений также возрастает без антибиотикопрофилактики, при длительных родах, преждевременном разрыве плодных оболочек, преждевременных и запоздалых родах, отягощенном соматическом и гинекологическом анамнезе и др. [Ножничева О.Н., Беженарь В.Ф., 2018; Kostrubiak, D., DeHay, P. et al., 2021; Cilingir I., Sayin C. et al., 2018]. При этом их количество после гистеротомической травмы, связанной с операцией кесарева сечения, приводящей к нарушению внутриматочного гемостаза и дренирования матки, возрастает в 3–4 раза. Развившиеся на фоне послеродового эндометрита несостоятельность рубца на матке и акушерский перитонит являются причиной развития полиорганной недостаточности и часто заканчиваются гистерэктомией. В современных условиях гнойно-воспалительные процессы у родильниц характеризуются рядом особенностей: изменением этиологической структуры с трансформацией клинической симптоматики в сторону стертых форм и атипичного течения, приводящей к поздней диагностике и запоздалому началу лечения [Манухин И.Б., Каширина Т.Н., 2017; Alnaes M., Sande H., 2019; Hamaden G. et al., 2019].

На сегодня разработано и внедрено в практику большое количество методов диагностики послеродовых эндометритов, которые различаются по информативности, инвазивности, сложности, доступности, стоимости. Ни один из методов не обладает абсолютной достоверностью, эти сложности усугубляются трудоемкостью многих методов, которые нередко требуют и дорогостоящего оборудования, и высокой квалификации персонала [Гуртовой Б.Л., Коноводова Е.Н. и соавт., 2017; Галустян М.В., Боровиков И.О. и соавт., 2021; Edwards A., Ellwood D., 2020]. С учетом изложенного выше необходимо подчеркнуть насущную необходимость поиска новых способов диагностики послеродового эндометрита и несостоятельности шва на матке после операции кесарева сечения (КС), не только доступных, но и малоинвазивных, позволяющих выбирать оптимальную тактику лечения в каждом конкретном случае. В настоящее время основным методом диагностики послеродовых воспалительных осложнений матки является, кроме общеклинических и мануальных методов обследования, ультразвуковое исследование органов малого таза. Но, в большинстве случаев, диагностика вышеперечисленных осложнений, диагностируемых при УЗ-исследовании, запаздывает [Бугулбаева А.С., 2018; Ножничева О.Н., Семенов И.А., Беженарь В.Ф., 2019; Covali R., Socolov D. et al., 2021]. Появившийся в последнее время метод микроволновой радиотермометрии [Седанкин М.К., Гудков А.Г. и соавт., 2019; Щукина Н.А., 2015; Хашукоева А.З., Цомаева Е.А., 2018] основан на измерении интенсивности собственного электромагнитного излучения внутренних тканей пациентки в диапазоне сверхвысоких частот, которая пропорциональна температуре тканей. Изменение температуры (температурная аномалия) может быть, в частности, вызвано выраженными воспалительными изменениями в поврежденных тканях или их расхождением, на чем и основана ранняя диагностика послеоперационного метроэндометрита и несостоятельности рубца на матке. В связи с чем радиотермометрия представляет интерес для ранней диагностики целого ряда воспалительных заболеваний. Кроме того, метод РТМ по своему принципу действия абсолютно безопасен и безвреден для пациентов и обслуживающего персонала. Поэтому, использование РТМ эффективно для объективного контроля за ходом лечения и для проведения скрининговых исследований. Введение в комплексную диагностику состояния рубца на матке после операции КС РТМ-обследований приведет к естественной диагностической селекции пациенток группы риска с начинающимся метроэндометритом и несостоятельностью рубца на матке.

Актуальным является дальнейший поиск и внедрение в клиническую практику точных, высокоспецифичных, доступных в стационарах высокого риска, высокоинформативных и прогностически значимых методов диагностики, обладающих возможностью на доклинической стадии выявить вероятный риск развития послеродового эндометрита у родильниц группы высокого риска по реализации гнойно-воспалительных заболеваний. Разработка четких критериев ранней комплексной диагностики послеродовых эндометритов и несостоятельности шва на матке после операции кесарева сечения, позволит выработать алгоритм последовательных действий и дифференцировать физиологические процессы инволюции послеродовой матки, раневого процесса в эндометрии от послеродовой раневой инфекции.

Таким образом, необходимость совершенствования тактики ведения родильниц с наличием гнойно-септических осложнений после абдоминального родоразрешения с разработкой новых методов ранней диагностики послеродового эндометрита и состоятельности швов на матке и обусловило актуальность настоящего исследования.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые с целью диагностики несостоятельности рубца на матке и воспалительных изменений в матке после операции кесарево сечение был применен метод микроволновой радиотермометрии.

На основании РТМ-исследований выявленных изменений в рубце на матке, были предложены дополнительные критерии прогноза развития метроэндометрита и несостоятельности швов на матке после кесарева сечения.

Был усовершенствован алгоритм ведения родильниц после операции кесарево сечение, включающий общеклиническое обследование, УЗИ матки и РТМ-диагностика состояния рубца на матке.

МИКРОВОЛНОВАЯ РАДИОТЕРМОМЕТРИЯ (МРТМ)

Появившийся в последнее время метод микроволновой радиотермометрии основан на измерении интенсивности собственного электромагнитного излучения внутренних тканей пациентки в диапазоне сверхвысоких частот, которая пропорциональна температуре тканей. В настоящее время способ МРТМ в основном используют в диагностике злокачественных заболеваний молочной железы. Изменение температуры (температурная аномалия) может быть, в частности, вызвано выраженными воспалительными изменениями в поврежденных тканях или их расхождением, на чем и основана ранняя диагностика послеоперационного эндометрита и несостоятельности шва на матке. В связи с чем радиотермометрия представляет интерес для ранней диагностики целого ряда воспалительных и злокачественных заболеваний. Кроме того, метод РТМ по своему принципу действия абсолютно безопасен и безвреден для пациентов и обслуживающего персонала, так как при исследовании производится измерение интенсивности собственного электромагнитного излучения тканей человека. Поэтому, использование МРТМ эффективно для объективного контроля за ходом лечения и для проведения скрининговых исследований. Введение в комплексную диагностику состояния шва на матке после операции кесарева сечения МРТМ приведет к естественной диагностической селекции пациенток группы риска с начинающимся метроэндометритом и несостоятельностью шва на матке. Вместе с тем в других областях медицинской практики данный метод не получил достаточно широкого применения. В связи с чем, представляется актуальным проведение МРТМ-обследования в комплексной диагностике состояния миометрия в области рубца на матке после операции кесарева сечения. Фирмой РЭС при Всероссийском Институте радиотехники в 1997 году был разработан компьютеризированный микроволновый радиотермометр РТМ-01-РЭС. Он включает в себя радиоканал, служащий для неинвазивного измерения температуры внутренних тканей и ИК-канал, служащий для бесконтактного измерения температуры кожного покрова. Обнаружение патологического очага возможно на глубине от 3 до 7 см. В состав диагностического комплекса РТМ-01-РЭС входит персональная ЭВМ и принтер. Связь радиотермометра с ЭВМ осуществляется дискретным кодом. Результаты МРТМ обследования воспроизводят на мониторе компьютера или на принтере в виде термограммы и температурного поля на проекции обследуемого органа. В настоящем исследовании мы смогли оценить диагностическую ценность этого метода диагностики и определить его чувствительность специфичность по сравнению с другими методами в раннем пуэрперии после операции кесарева сечения.

Настоящая работа выполнялась на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ); Краевой перинатальный центр ГБУЗ ДККБ, Краевой перинатальный центр ГБУЗ ККБ№2, МБУЗ Роддом г. Краснодара.

Было проведено проспективное нерандомизированное исследование. База проведения — кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, 2 краевых перинатальных центра (ГБУЗ ДККБ и ККБ№2) и ГБУЗ Роддом г. Краснодара (время проведения: 01.2019 г. — 01.2022 г.). В исследовании участвовали 120 родильниц после абдоминального родоразрешения в возрасте 19–38 лет (средний возраст – $27,5 \pm 5,9$ лет): 30 родильниц (I группа), которым был установлен диагноз «Субинволюция матки» (МКБ10 N85.3 «Субинволюция матки»; 24 пациентки (II группа) — с диагнозом «Эндометриит после операции кесарева сечения средней степени тяжести»; 16 (III группа) — с диагнозом «Эндометриит после операции кесарева сечения тяжелой степени. Несостоятельность швов на матке» (МКБ10 «O86.0 Инфекция хирургической акушерской раны», «O86.8 Другие уточненные послеродовые инфекции») и 50 (IV группа сравнения) — с нормальным течением пуэрперия после операции кесарева сечения (схема 1).



Схема 1. Дизайн исследования

За основу формирования групп для проспективного исследования взяты параметры, доказуемо влияющие на процессы инволюции и развитие послеродовых инфекционных осложнений, а именно: возраст, паритет, наличие соматической и гинекологической патологии, осложнения гестации, продолжительность родов и безводного периода, вес плода при рождении и др.

Анализ полученных сведений о 70 пациенток с осложнениями пуэрперия после абдоминального родоразрешения и 50 женщин с физиологическим течением послеоперационного пуэрперия (группа сравнения) позволили изучить особенности реализации послеродовой инфекции в зависимости от возраста, социального статуса, паритета, наличия генитальной и экстрагенитальной патологии, клинических и лабораторных показателей, что

в дальнейшем позволило создать на основе математической модели предрасполагающих факторов, шкалу оценки риска развития послеродовых гнойно-септических осложнений.

Обследование проводилось согласно приказу №1130н от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» МЗ РФ; клиническим рекомендациям: «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения, 2021», «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде, 2021», «Септические осложнения в акушерстве, 2017». В работе с пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (2008), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №266 от 19.06.2003), Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005). Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, ознакомлены с целью и дизайном работы. План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (выписка из протокола локального этического комитета №12 от 19.02.2020).

Критерии включения:

- родоразрешение путём операции кесарева сечения в теле (корпоральный) или нижнем сегменте матки;
- информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения:

- наличие тяжелой соматической патологии и злокачественных новообразований;
- невозможность, по мнению исследователя, соблюдать протокол.

Для диагностики воспалительных изменений в матке и несостоятельности швов на ней после операции кесарева сечения нами применен метод микроволной радиотермометрии (заявка на патент №2020131885/14/1057933). МРТМ-обследование заключалось в измерении внутренней температуры миометрия в области швов на матке. Компьютеризированный микроволновый радиотермометр РТМ-Д2М (фирма «РЭС», Россия) включает в себя радиоканал, служащий для неинвазивного измерения температуры внутренних тканей и ИК-канал, служащий для бесконтактного измерения температуры кожного покрова.

Измерения проводились трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками — оценивались наиболее гипо- и гипертермичные участки матки по линии швов, термоасиметрию, дисперсию температуры.

Таблица 1. Основные медико-технические параметры радиотермометра РТМ-Д2М (разрешен к применению в медицинской практике в РФ)

Наименование	Величина
Глубина обнаружения температурной аномалии (т.Е. Локального понижения или повышения температуры), см	3–7
Точность определения глубинной усредненной температуры, °с, в диапазоне температур 32-38°с	±0,2
Время измерения глубинной температуры в одной точке, сек.	10
Точность измерения температуры кожи, °с	±0,2
Время измерения температуры кожи при перепаде температур 32-38°с, сек.	1

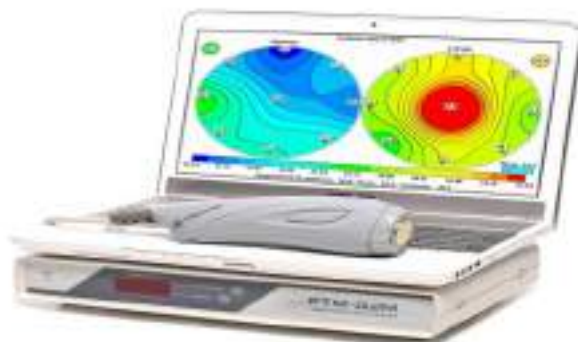


Рисунок 1 — Общий вид диагностического комплекса РТМ-Д2М

Связь радиотермометра с ЭВМ осуществляется дискретным кодом. Обнаружение патологического очага возможно на глубине от 3 до 7 см. В состав диагностического комплекса РТМ-Д2М входит персональная ЭВМ (таблица 2.12; рисунок 2.9–2.10). Результаты РТМ обследования воспроизводятся на мониторе компьютера или на принтере в виде графика (горизонтальная ось — точки измерения, вертикальная — температурные значения), что позволило оценить разность температур в области шва на матке, и цветовой визуализации температурных полей на экране монитора. виде термограммы и температурного поля на проекции обследуемого органа. Точность определения усредненной температуры внутренних тканей составляет $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$.



Рисунок 2 — Схема МРТМ обследования шва на матке

Радиотермометр РТМ-Д2М представляет собой модуляционный нуль-радиометр со скользящей схемой компенсации отражений между объектом и входом прибора и работает на длине волны 26 см (рисунок 2.9). Прием теплового излучения глубинных тканей пациента проводится контактным способом с помощью антенны — аппликатора, устанавливаемого на поверхность кожи пациента в зоне проекции исследуемого органа или его части.

На основании предварительных исследований, проанализировав термограммы матки и швов на ней после операции кесарева сечения, с применением общепринятых методов математического анализа, мы формализовали 3 характерных признака:

1. максимальное значение температуры в области рубца на матке по сравнению со средней температурой t_p — t_{cp} , где $t_{cp} = \sum 6t_i/6$, t_i — температуры в 6 точках (3 трансабдоминально, 3 трансвагинально).
2. среднееквадратичное значение разностей температур между точками в рубце на матке $\sqrt{\sum 6t_i^2/6}$, сравниваются температуры в точках 0...6.
3. индекс термоасимметрии: ИТА = $(T_{max} - T_{min})$; где T_{max} — максимальная температура в области рубца на матке, T_{min} — минимальная температура в области рубца на матке (3 точки трансабдоминально, 3 трансвагинально). Если ИТА превышает величину 0,9, это говорит о повышенной термоасимметрии, что может быть признаком несостоятельности рубца на матке с высокой долей информативности.

Метод МРТМ позволяет повысить точность и объективность оценки состояния швов на матке после абдоминального родоразрешения и своевременно начать терапию послеоперационного эндометрита, осложнившегося несостоятельностью швов на матке. Метод РТМ по своему принципу действия абсолютно безопасен и безвреден для пациентов и обслуживающего персонала, так как при исследовании производится измерение интенсивности собственного электромагнитного излучения тканей человека. Учитывая вышесказанное, метод МРТМ был применен нами в комплексной диагностике состояния рубца на матке после операции кесарева сечения, что приведет к естественной диагностической селекции пациенток группы риска с несостоятельностью рубца на матке. При учете всей совокупности признаков чувствительность метода достигает 90%, а специфичность составляет не менее 85%. При этом наиболее информативным признаком является индекс термоасимметрии.

Одной из основных задач нашего исследования была оценка диагностической ценности в визуализации признаков эндометрита и несостоятельности швов на матке после родоразрешения путем операции кесарева сечения методом микроволновой радиотермометрии. На 3-4-е сутки после абдоминального родоразрешения во II и III группах все МРТМ-параметры отличались от показателей родильниц с субинволюцией матки и физиологичным течением послеоперационного пуэрперия (I и IV группы) (табл. 2).

Таблица 2. Средние значения термограммы после операции кесарева сечения (3-4-е сутки пуэрперия) (M±s)

показатели	I гр. (n=30)		II гр. (n=24)		III гр. (n=16)		IV гр. (n=50)		критерий Пирсона	
	M	s	M	s	M	s	M	s	χ^2_{I} χ^2_{IV}	p^{2-3}
максимальное значение $T^{\circ}C$ в области шва по сравнению со средней $T^{\circ}C$	0,29	0,04	0,51	0,05	0,83	0,06	0,26	0,04	27,14 30,61	<0,01* <0,01**
среднееквадратичное значение разностей $T^{\circ}C$ между точками в шве на матке	0,33	0,06	0,64	0,07	0,96	0,10	0,31	0,05	30,85 33,18	<0,01* <0,01**
индекс термоасимметрии (ИТА)	0,68	0,10	0,97	0,09	1,62	0,15	0,76	0,11	44,92 41,28	<0,01* <0,01**

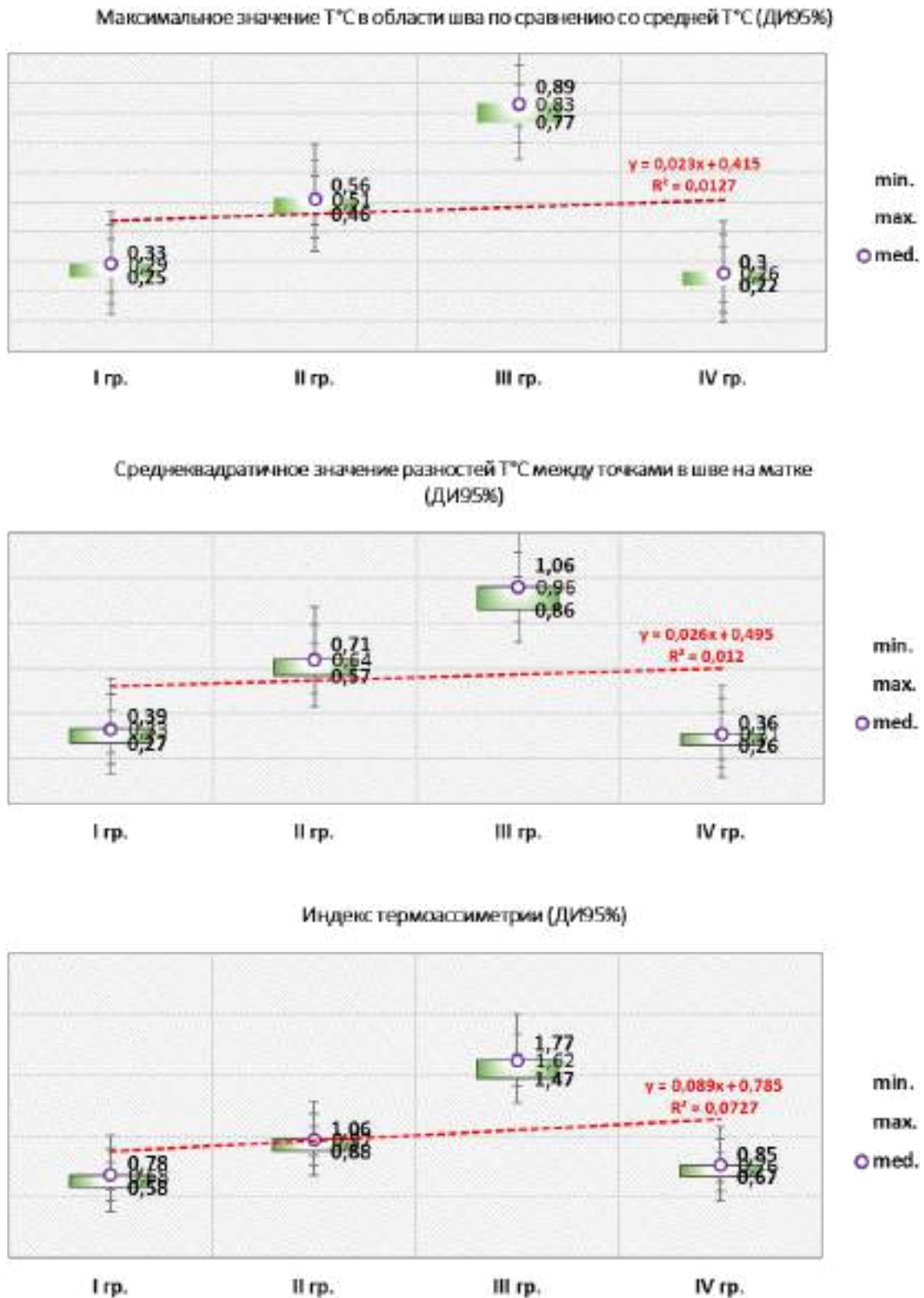


Рисунок 3 — Средние значения термограммы после операции кесарева сечения

Максимальные значения температуры по сравнению со средней температурой по передней стенке матки в области шва составили во II группе — $0,51 \pm 0,05$ (ДИ95% 0,46; 0,56), среднееквадратичное значение разностей температур между точками в рубце на матке — $0,64 \pm 0,07$ (ДИ95% 0,57; 0,71), при этом средний индекс термоасимметрии (ИТА) был $0,97 \pm 0,09$ (ДИ95% 0,88; 1,06) (табл. 2. рисунок 3-4).

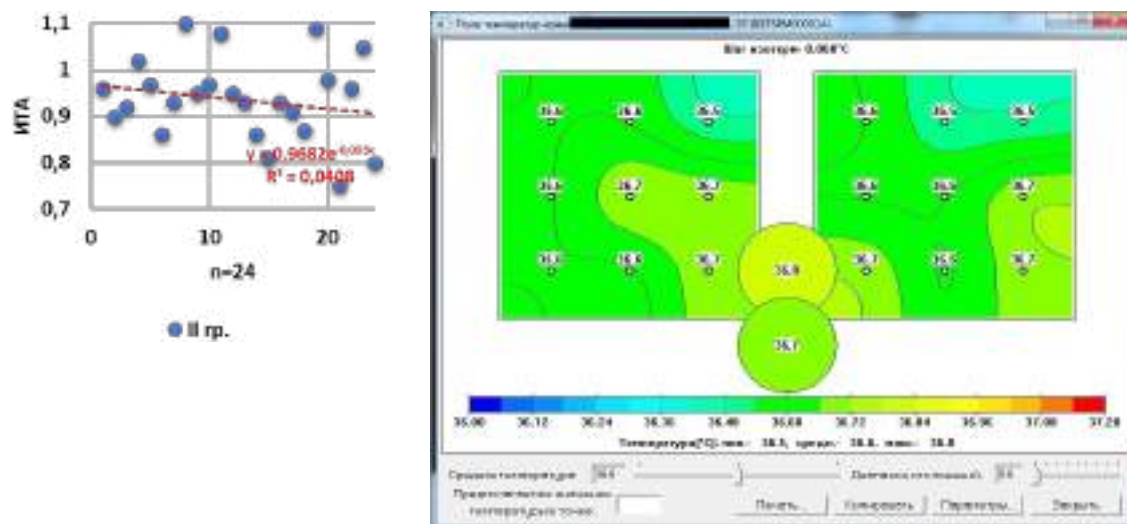


Рисунок 4 — Индекс термоасимметрии и термограмма во II группе (3-4-е сутки после операции)

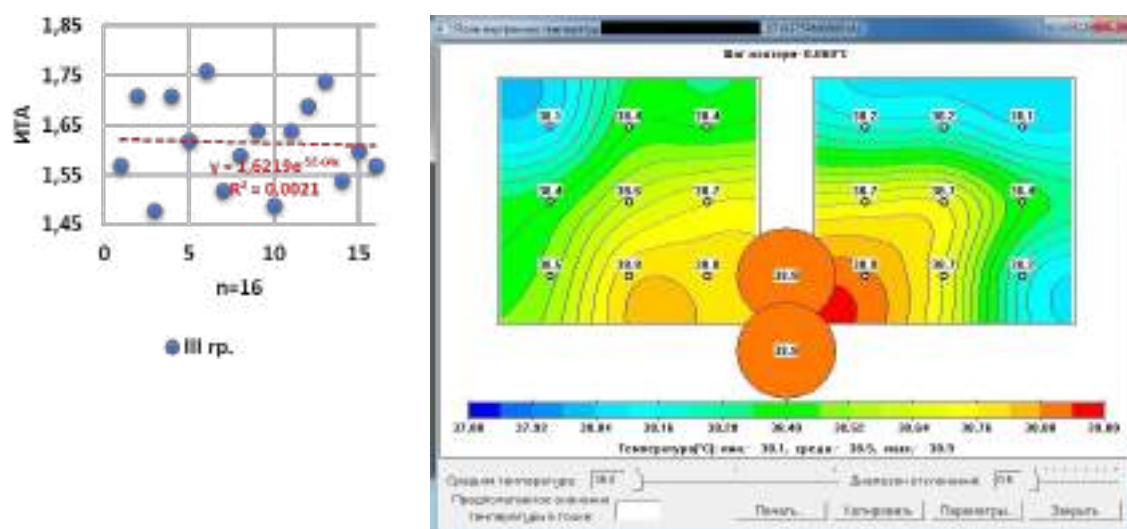


Рисунок 5 — Индекс термоасимметрии и термограмма в III группе (3-4-е сутки после операции)

В III группе значения МРТМ были в среднем в 1,5 раза выше, чем во II: максимальные значения температуры по сравнению со средней в области шва на матке — $0,83 \pm 0,06$, среднееквадратичное значение разностей температур между точками в рубце — $0,96 \pm 0,10$ и ИТА — $1,62 \pm 0,15$ (ДИ 95% 1,47; 1,77) (таблица 2; рисунок 3-5).

У родильниц группы с нарушением инволюции матки (I) показатели термограммы имели следующие значения: максимальные значения температуры по сравнению со средней температурой по передней стенке матки в области шва — $0,29 \pm 0,04$ (ДИ95% 0,25; 0,33) (достоверные различия между II-III гр. — $\chi^2=27,14$; $p<0,01$), среднееквадратичное значение разностей температур между точками в рубце на матке — $0,33 \pm 0,06$ (ДИ95% 0,27; 0,39) ($\chi^2=30,85$; $p<0,01$), средний ИТА — $0,68 \pm 0,10$ (ДИ95% 0,58; 0,78) ($\chi^2=44,92$; $p<0,01$).

У рожениц контрольной (IV) группы данные термограммы были практически идентичны I группе: максимальные значения температуры по сравнению со средней температурой по передней стенке матки в области шва — $0,26 \pm 0,04$ (ДИ95% 0,22; 0,30) (достоверные различия между II-III гр. — $\chi^2=30,61$; $p<0,01$), среднеквадратичное значение разностей температур между точками в рубце на матке — $0,31 \pm 0,05$ (ДИ95% 0,26; 0,36) ($\chi^2=33,18$; $p<0,01$), средний ИТА — $0,76 \pm 0,11$ (ДИ95% 0,67; 0,85) ($\chi^2=41,28$; $p<0,01$) (таблица 2 рисунок 3-6).

Таким образом средние показатели термограмм по двум группам с развившимися гнойно-септическими осложнениями после абдоминального родоразрешения имели статистически значимые ($p<0,01$) различия между пациентками с субинволюцией матки и физиологически протекающим послеоперационным пуэрперием, при этом средний ИТА в группе контроля был в среднем в 3 раза ниже (таблица 3.12; рисунок 3.14–3.17). У 4/50 (8,0%) рожениц были изменены с ИТА свыше 0,90, что на фоне изменения лейкоцитарной формулы в общем анализе крови потребовало назначения дополнительной утеротонической терапии с нормализацией всех параметров через 2–3 дня.

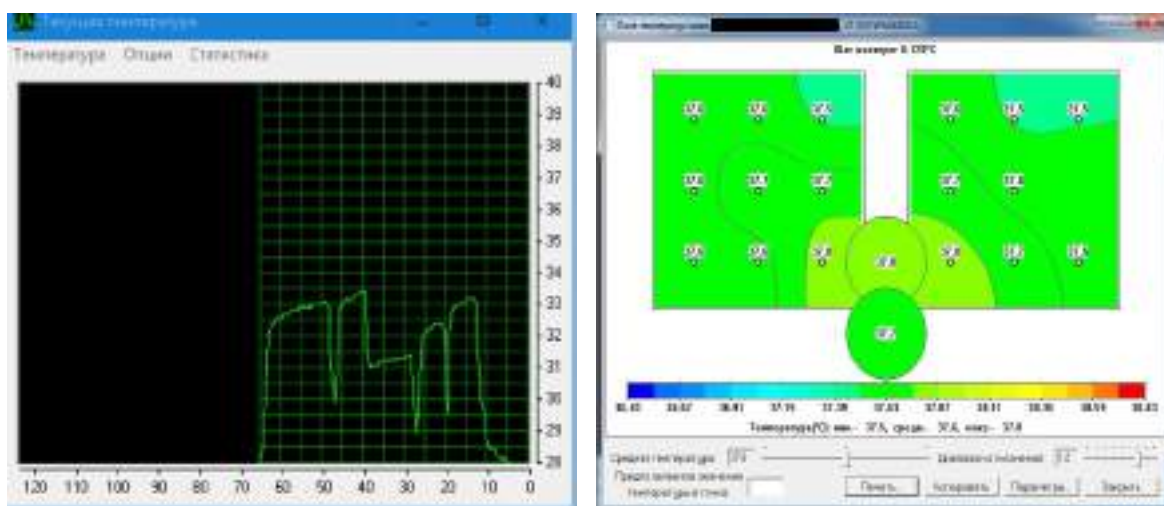


Рисунок 6 — Индекс термоасиметрии и термограмма в I и IV группах (3-4-е сутки после кесарева сечения)

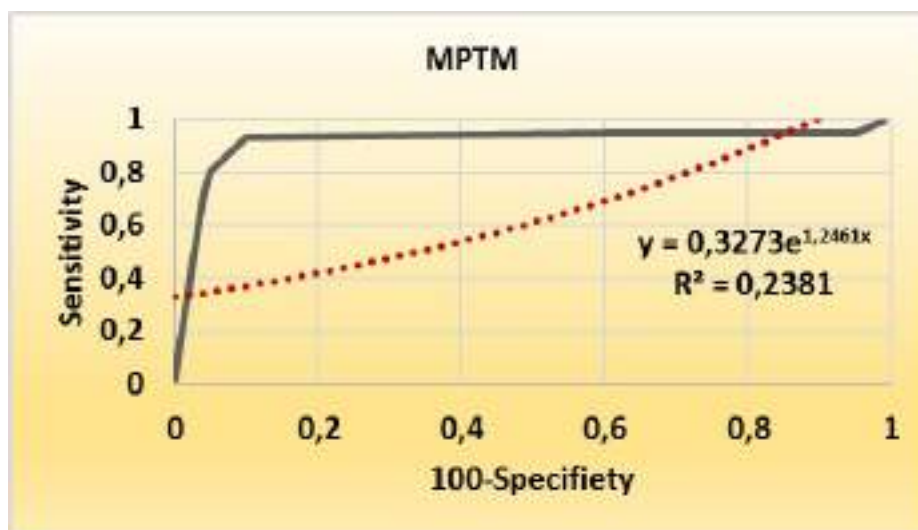


Рисунок 7 — ROC кривая анализа чувствительности и селективности МРТМ в диагностике эндометрита после кесарева сечения

Исследование методом микроволновой радиотермометрии выявляло косвенные признаки эндометрита у $66,7 \pm 7,9\%$ (если заключение опирается лишь на один параметр — индекс термоассиметрии) и $87,5 \pm 8,3\%$ (при учете совокупности трех признаков), а несостоятельности шва на матке чувствительность метода составляет $81,25 \pm 4,75\%$ как по ИТА, так и по трем параметрам термограммы, что свидетельствует о высоком диагностическом потенциале данного метода диагностики и перспективах в дальнейших исследованиях (рисунок 7).

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОЕКТА

В качестве метода ранней диагностики несостоятельности шва на матке после операции кесарева сечения целесообразно использовать микроволновую радиотермометрию — критериями служат: максимальное значение температуры в области рубца по сравнению со средней температурой — 0,40 и выше; среднеквадратичное значение разностей температур между точками в рубце на матке — 0,60 и выше и средний индекс термоассиметрии (ИТА) 0,9 и выше.

Усовершенствованный алгоритм ведения пациенток с рубцом на матке, включающий РТМ-исследование до, во время беременности и в послеоперационном периоде, позволит оптимизировать тактику их ведения, увеличить количество консервативных родоразрешений, способствовать более ранней диагностике послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., Андреева В.У., Сельков С.А., Халибова Г.Х. Современная стратегия абдоминального родоразрешения. *Акушерство и женские болезни*. 2014;LXIII(5):4-11.
2. *Акушерство: национальное руководство* / под ред. Г. М. Савельевой [и др.]. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 1080 с.: ил. — (Национальные руководства).
3. Анохова Л.И., Белоκριцинская Т.Е., Патенюк А.В., Кохан С.Т. Послеродовый эндометрит и его профилактика. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016;4:6-13.
4. Баев О.Р., Шмаков Р.Г., Приходько А.М. Современная техника операции кесарева сечения в доказательной медицине (клиническая лекция). *Акушерство и гинекология*. 2019;2:129-138.
5. Базина М.И., Егорова А.Т., Ходорович Н.А. Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции. *Доктор.Ру*. 2019;14(115):20–27.
6. Балущкина А.А., Шифман Е.М., Ушкалова Е.А., Тютюнник В.Л. Современные представления о периоперационной антибиотикопрофилактике при абдоминальном родоразрешении. *Фарматека*. 2020;6:18-23.
7. Белокрицинская Т.Е., Фролова Н.И. Профилактика септических осложнений в акушерстве: рекомендации МЗ РФ и ВОЗ 2019 г. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;3:79-83.
8. Буданов П.В., Новахова Ж.Д., Кабисашвили М.К., Шубина Т.И. Метод профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения. *Медицинский совет*. 2019;10:78-81.
9. Бутунов О., Обоскалова Т., Глухов Е., Анисимов К. 5-летний опыт применения модифицированного кесарева сечения. *Врач*. 2018;9:66-68.

10. Вдовиченко Ю.П., Шлапак И.М. Повторное кесарево сечение: диагностика и профилактика перинатальной патологии, восстановление репродуктивного здоровья. *Здоровье женщины*. 2018;3(99):153-159. <https://doi.org/10.15574/HW.2018.99.153>
11. Вересова А.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Балущкина А.А. Современные представления о развитии послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;12(4):30-37.
12. Верес И.А. Анализ клинических проявлений послеродовой субинволюции матки как предстadium гипотонического послеродового эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(5):84–90. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202005184>
13. Верес И.А., Пересада О.А., Гаин Ю.М. Дифференцированный подход к диагностике клинических вариантов послеродового эндометрита. *Инновационные технологии в медицине*. 2018;4:2-9.
14. Верес И.А. Гипотонический послеродовый эндометрит: обоснование, диагностика. *Медицинский журнал*. 2018;1:60-6. <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.45>
15. Витренко Д.В. Прогнозирование нарушений репродуктивного здоровья женщин, родоразрешенных абдоминальным путем. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2016;1(43):117-124.
16. Верес И.А., Пересада О.А., Куликов А.А., Соколовская М.Н. Эффективность немедикаментозной профилактики субинволюции матки. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2020;10(1):22-31.
17. Воронин К.В., Алале А.М., Алале И.И., Банахевич Р.М. Профилактика послеродового эндометрита у беременных с выраженным анаэробным влагалищным дисбиозом при планировании кесарева сечения. *Казанский медицинский журнал*. 2019;5:24-32.
18. Газазян М.Г., Аджиева Д.Н. Снижение воспалительных осложнений при оперативном родоразрешении. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;4:354.
19. Галустян М.В., Куценко И.И., Боровиков И.О., Магай А.С. Возможности прогнозирования несостоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения. *Медицинский вестник юга России*. 2021;12(1):54-61. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-1-54-61>
20. Горин В.С., Матвеева И.В., Попова Ж.Ю. Клинико-микробиологические особенности пуэрперального эндометрита, диагностика, лечение. *Сибирский медицинский журнал*. 2021;2:9-16.
21. Горин В.С., Матвеева И.В., Шаклеин А.В. и др. Оптимизация диагностики и лечения субинволюции матки как одной из форм послеродового эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;3:27-34.
22. Девятова Е.А. Акушерский сепсис. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;3:33-44.
23. Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А., Копылова Ю.В., Джохадзе Л.С. Кесарево сечение: прошлое и будущее. *Гинекология*. 2019;03:64-67.
24. Кан Н.Е., Балущкина А.А., Вересова А.А., Закревская И.В., Тютюнник В.Л. Профилактика послеоперационных осложнений при абдоминальном родоразрешении. *Медицинский совет*. 2019;9:96-99.
25. Коробков Н.А. Клинико-бактериологическая характеристика послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;64(4):78-84.
26. Коробков Н.А. Структура внутрибольничных инфекционно-воспалительных осложнений после абдоминального родоразрешения. *Вестник Авиценны*. 2018;20(1):20-25. <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-1-20-25>

27. Крамарский В.А., Кулинич С. И., Мзшакевич Л.И. Способ оценки инволюции матки после операции кесарева сечения. Материалы XIII Российского форума «Мать и дитя». М., 2018:110–111.
28. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: особенности течения на современном этапе. Тактика ведения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018;(4):82–85.
29. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: особенности течения на современном этапе: Тактика ведения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;4:82-85.
30. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н., Чечнева М.А. Результаты оперативной активности в современном акушерстве. Журнал акушерства и женских болезней, 2017;2:53-57.
31. Кудеменова С.Б., Мустафина А.А., Алексеева Т.А., Мустафина Г.Г. Патогенетические особенности профилактики гнойно-септических осложнений в акушерстве и гинекологии. Вестник Новгородского Государственного Университета, 2019;2(85):130-132.
32. Кулавский В.А., Мехдиева Ю.Д., Кулавский Е.В. Современный взгляд на лечение хронического эндометрита. Медицинский вестник Башкортостана. 2018;10(58):96–101.
33. Кучеренко М.А. Системные подходы к диагностике и лечению послеродовых инфекционных заболеваний. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;LX(3):98-101.
34. Мальцева Л.И., Коган Я.Э. Факторы риска гнойно-воспалительных заболеваний и условия их реализации у родильниц и новорожденных. 2019;90(5):651-655.
35. Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 году (методическое письмо) / под ред. Е.Н. Байбариной М. 2019:73.
36. Морозова Н.И. Микробиологические аспекты в патогенезе нарушений инволюции матки. Медико-социальные проблемы семьи. 2019;18(2):22-24.
37. Национальный Стандарт ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы *in vitro*. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам.
38. Новичков Д.А., Хворостухина Н.Ф., Чернова Н.А., Романовская А.В. Эффективность антибактериальной профилактики при операции кесарева сечения. Международный журнал экспериментального образования. 2018;11:111-112.
39. Ножницева О.Н., Беженарь В.Ф. Комбинированный способ коррекции локальной несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения. Проблемы репродукции. 2018;24(5):45-52. <https://doi.org/10.17116/repro20182405145>
40. Ножницева О.Н., Семенов И.А., Беженарь В.Ф. Рубец на матке после операции кесарева сечения и оптимальный алгоритм диагностики его состояния. Лучевая диагностика и терапия. 2019;2:85-90. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-2-85-90>
41. Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Бутунов О.В. Применение метода широкополосной радиоволновой хирургии в оперативном акушерстве. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;65(2):38-43. <https://doi.org/10.17816/JOWD65238-43>
42. Орлова В.С., Калашникова В.И., Булгакова Е.В., Воронова Ю.В. Абдоминальное родоразрешение как медико-социальная проблема современного акушерства. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;62(4):6-14. <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/7672>

43. Перцева Г.М., Борщева А.А., Иванова Н.Б. Место операции кесарева сечения в современном акушерстве. VIII региональный научный форум «Мать и дитя». 2014;106-107.
44. Письмо Минздрава РФ от 6.02.2017 г. №15–4/10/2-728 «Септические осложнения в акушерстве». 51 с.
45. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. Казанский медицинский журнал. 2017;98(1)27–34. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-27>
46. Савельева Г.М., Караганова Е.Я. Кесарево сечение. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018;2(8):53-60.
47. Сарбасова А.Е., Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Джуманова З.Д., Карнаух М.М. Кесарево сечение в современном акушерстве: эпидемиология, значение для предупреждения акушерской и перинатальной патологии, осложнения. Астраханский медицинский журнал. 2018;11(2):57-64.
48. Свиридова О.Н. Осложнения после кесарева сечения. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2019;3(3):658.
49. Седанкин М.К., Гудков А.Г., Леушин В.Ю. Микроволновая радиотермометрия органов малого таза. Медицинская техника. 2019;4:45-49.
50. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Баранов И.И. Послеродовые гнойно-септические заболевания: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 208 с. URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970470220.html>
51. Стрижаков А.Н., Баев О.Р. Клинико-инструментальная оценка состояния шва на матке и выбор лечебной тактики при гнойно-септических осложнениях после кесарева сечения. Акушерство и гинекология. 2019;(5):21-27.
52. Стрижаков А.Н., Пауков В.С., Соломахина М.А., Кириллов Ю.А. Новый метод повышения качества рубца на матке после кесарева сечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;12(1):9-15.
53. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. Акушерство и гинекология. 2016;1:128-136.
54. Сухих Г.Т., Ушкалова Е.А., Шифман Е.М. Антибиотикопрофилактика при операции кесарево сечение. Врач. 2017;1:3-6.
55. Тирская И. Ю., Баринов С. В., Долгих Т. И., Новиков А. А., Иванова О. В. Профилактика развития послеродового эндометрита у родильниц группы инфекционного риска. Акушерство и гинекология. 2017;3:75-79.
56. Тирская Ю.И., Баринов С.В., Долгих Т.И., Пьянова Л.Г., Чернышев А.К. Прогнозирование и способ профилактики послеродового эндометрита у родильниц инфекционного риска. Акушерство и гинекология. 2017;5:37-42.
57. Торобаева М.Т., Рыскельдиева В.Т. Современный взгляд на профилактику послеродовых гнойно-септических осложнений. Научные исследования. 2017;1(12):73-81.
58. Хашукоева А.З., Цомаева Е.А. Возможности радиотермометрии в комплексной диагностике воспалительных заболеваний придатков матки. Врач скорой помощи. 2011;9:58-64.
59. Хашукоева А.З., Цомаева Е.А., Водяник Н.Д. Применение трансабдоминальной и вагинальной радиотермометрии в комплексной диагностике воспалительных заболеваний придатков матки. Лечение и профилактика. 2012;1(2):26-30.
60. Черненкова М.Л., Тетелютина Ф.К., Виноходова Е.М., Леднева А.В. Эфферентная терапия в комплексном лечении послеродового эндометрита. Фундаментальные исследования. 2018;9(6):1164-1167.

61. Чернов А.В., Бригадирова В.Ю., Коротких И.Н. Медико-социальные аспекты послеродовых гнойно-септических осложнений. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2017;2:54-58.
62. Чечнева М.А., Титченко Ю.П., Реброва Т.В., Бирюкова Н.В., Матвеев М.О. Новые подходы к ранней диагностике послеродового эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(1):68-72. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202001168>
63. Axelsson D., Blomberg M. Maternal obesity, obstetric interventions and post-partum anemia increase the risk of post-partum sepsis: a population-based cohort study based on Swedish medical health registers. *Infect. Dis. (Lond.)*. 2017;49(10):765–771. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1341055>
64. Baaqeel H., Baaqeel R. Timing of administration of prophylactic antibiotics for caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021;120(6):661-669.
65. Badra D., Al Hassanb J., Ramadana M. Conservative surgical management of uterine incisional necrosis and dehiscence after primary cesarean delivery due to *Proteus mirabilis* infection: a case report and a review of literature. *J. Clin. Gynecol. Obstet.* 2017;6(3-4):65-70.
66. Bamigboye A., Hofmeyr G. Closure versus non-closure of the peritoneum at caesarean section: short- and long-term outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* — 2019;(8):CD000163.
67. Bernardis R., Siaulyš M., Vieira J., Mathias L. Perioperative warming with a thermal gown prevents maternal temperature loss during elective cesarean section. A randomized clinical trial. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27421966/> (date of access: 01.09.2019)
68. Berríos-Torres S., Umscheid C., Bratzler D., Leas B., Stone E. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection. *JAMA Surg*. 2017;152(8):784–791. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0904>
69. Bij de Vaate A. Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review. *Ultrasound Obstetric Gynecology*. 2020;43(4):372-382.
70. Blumenfeld Y., El-Sayed Y., Lyell D., Nelson L., Butwick A. Risk factors for prolonged postpartum length of stay following cesarean delivery. *Am. J. Perinatology*. 2015;32(9):825–832. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1543953>
71. Blumenfeld Y., El-Sayed Y. Risk Factors for Prolonged Postpartum Length of Stay Following Cesarean Delivery. *Am. J. Perinatology*. 2019;32(9):825-832.
72. Bonet M., Souza J., Abalos E., Fawole B. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol. *Reprod. Health*. 2018;15(1). <https://doi.org/10.1186/s12978-017-0437-8>
73. Brubaker S., Friedman A. Patterns of use and predictors of receipt of antibiotics in women undergoing cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.* 2019;124(2):338-344.
74. Buddeberg B., Aveling W. Puerperal sepsis in the 21st century: progress, new challenges and the situation worldwide. *Postgrad Med. J.* 2021;91(1080):572-578.
75. Centers for Disease Control and Prevention’s National Healthcare Safety Network Classification for Surgical Site Infection (SSI). January 2017. <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSICurrent.pdf>
76. Cilingir I., Sayin C., Sutcu H., Alici E. Comparison of postpartum sonographic findings after uneventful vaginal and cesarean section deliveries. *J Ultrasound*. 2018;18:310-315. <https://doi.org/10.15557/JoU.2018.004>
77. Chen K., Berghella V., Barss V. Postpartum Endometritis. 2018. URL: <https://www.uptodate.com/contents/postpartum-endometritis#H22>

78. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics ACOG practice bulletin no. 199: use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Obstet. Gynecol.* 2018;132(3):e103–e119. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002833>
79. Covali R., Socolov D., Carauleanu A. et al. The Importance of the Novel Postpartum Uterine Ultrasonographic Scale in Numerical Assessments of Uterine Involution Regarding Perinatal Maternal and Fetal Outcomes. *Diagnostics.* 2021;11(9):1731. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091731>
80. Dunn C., Zhang Q., Sia J., Assam P. Evaluation of timings and outcomes in category-one caesarean sections: A retrospective cohort study. *Indian J Anaesth.* 2020;60(8):546-551.
81. Edwards A., Ellwood D. Ultrasonographic evaluation of the postpartum uterus. *Ultrasound Obstetrics Gynecology.* 2000;16(7):640-643. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00234.x>
82. Gangwar R., Chaudhary S. Caesarean Section for Foetal Distress and Correlation with Perinatal Outcome. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2020;66(1):177-80.
83. Gan R., Li Y., Song J., Wen Q., Lu G., Lin G., Gong F. Pregnancy Outcomes of Different Endometrial Preparation in Patients with a History of Cesarean Section. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:813791. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.813791>
84. Gizzo S., Andrisani A., Noventa M. Caesarean section: could different transverse abdominal incision techniques influence postpartum pain and subsequent quality of life? A systematic review. *PLoS ONE.* 2019;10(2):e0114190.
85. Glavind J., Kindberg S., Uldbjerg N. Elective caesarean section at 38 weeks versus 39 weeks: neonatal and maternal outcomes in a randomized controlled trial. *BJOG.* 2021;120(9):1123-1132.
86. Gomaa K., Abdelraheim A., Gelany S., Khalifa E., Hassan H. Incidence, risk factors and management of post cesarean section surgical site infection (SSI) in a tertiary hospital in Egypt: a five-year retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):634. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04054-3>
87. Hasdemir P., Terzi H., Guvenal T. What are the best surgical techniques for caesarean sections? A contemporary review. *J. Obstetrics & Gynecology.* 2019;36(2):141-145.
88. Heesen M., Klöhr S., Rossaint R., Allegaert K. Concerning the timing of antibiotic administration in women undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;3(4).
89. He X., Li D., Sun T., Dai Q., Hu M., Zhu Z., Sun X., Zhou J. Risk factors for surgical site infection after cesarean delivery in a rural area in China: A case-controlled study. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;72:103110. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103110>
90. Hsu C., Cohn I., Caban R. Reduction and sustainability of cesarean section surgical site infection: An evidence-based, innovative, and multidisciplinary quality improvement intervention bundle program. *Am J Infect Control.* 2016;44(11):1315-1320. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.04.217>
91. Jury I., Thompson K., Hirst J. A scoping review of maternal antibiotic prophylaxis in low- and middle-income countries: Comparison to WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infection. *Int J. Gynecology Obstetrics.* 2021;155(3):319-330. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13648>
92. Khlifi A., Kouira M., Bannour I. What's the optimal time of cesarean section antibiotic prophylaxis before skin incision or after umbilical cord clamping? A prospective randomized study. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27212612/> (date of access: 19.05.2019).

93. Kostrubiak, D., DeHay, P., Akselrod, D. et al. Emergent postpartum pelvic sonography. *Emerge Radiology*. 2021;28:857-862. <https://doi.org/10.1007/s10140-021-01927-0>
94. Knight M., Chiocchia V., Partlett C., Rivero-Arias O. Prophylactic antibiotics in the prevention of infection after operative vaginal delivery (ANODE): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2019. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30773-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30773-1)
95. Lara C. Vaginal Microbes May Be Transferred After Cesarean Delivery. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/858185/> (date of access: 3.02.2016).
96. Lee Y., Roberts C., Patterson J. Unexplained variation in hospital caesarean section rates. *Med J Aust*. 2019;199(5):348-353.
97. Lousquy R., Pernin E., Delpech Y., Ricbourg A. Abdominopelvic ultrasonographic findings after uncomplicated delivery. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2016;97(1):45–51. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.12.003>
98. McKibben R., Pitts S., Suarez-Cuervo C., Perl T., Bass E. Practices to Reduce Surgical Site Infections Among Women Undergoing Cesarean Section: A Review. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol*. 2018;36(8):915-921.
99. Menacker F., Hamilton B. Recent trends in cesarean delivery in the United States. *NCHS Data Brief*. 2020;35:1-8.
100. Mohamed-Ahmed O., Hinshaw K., Knight M. Operative vaginal delivery and post-partum infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2019;56:93-106. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.09.005>
101. Moulton L., Jelovsek J., Lachiewicz M., Goje O. A model to predict risk of postpartum infection after Cesarean delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(18):2409-2417. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1344632>
102. Moulton L., Mark L., Xiaobo L., Goje O. Endomyometritis after cesarean delivery in the era of antibiotic prophylaxis: incidence and risk factors. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;31(9):1214-1219. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1312330>
103. Nabhan A., Allam N., Hamed Abdel-Aziz Salama M. Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after caesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018;(6);CD011876.
104. Ngonzi J., Tornes Y., Mukasa P. Puerperal sepsis, the leading cause of maternal deaths at a Tertiary University Teaching Hospital in Uganda. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;16(1):207.
105. Paliulyte V., Drasutiene G., Ramasauskaite D. Physiological uterine involution in primiparous and multiparous women: ultrasound study. *Obstetric Gynecology. Int* 2017;6739345. <https://doi.org/10.1155/2017/6739345>
106. Phyllips Diana. Infection prophylaxis compliance poor in Cesarean deliveries. *Medscape Medical News*. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/828046> (date of access: 9.07.2019).
107. Plante L., Pacheco L., Louis J. SMFM Consult Series: Sepsis during pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.216.4>
108. Plunk M., Lee J., Kani K., Dighe M. Imaging of postpartum complications: a multimodality review. *Am. J. Roentgenology*. 2013;200(2):143-154. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9637>
109. Riley M., Suda D., Tabsh K. Reduction of surgical site infections in low transverse cesarean section at a University Hospital. *Am J Infect Control*. 2020;40(9):820–825.
110. Rodgers S., Kirby C., Smith R., Horrow M. Imaging after cesarean delivery: acute and chronic complications. *Radiographics*. 2012;32(6):1693–1712. <https://doi.org/10.1148/rg.326125516>

111. Saeed K., Corcoran P., O’Riordan M., Greene R. Risk factors for surgical site infection after cesarean delivery: A case-control study. *Am J Infect Control*. 2019;47(2):164-169. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.07.023>
112. Sandall J., Tribe R., Avery L., Mola G., Visser G., Homer C., Gibbons D., Kelly N., Kennedy H., Kidanto H., Taylor P., Temmerman M. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *The Lancet*. 2018;392(10155):1349–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31930-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31930-5)
113. Shea S., Soper D. Prevention of cesarean delivery surgical site infections. *Obstet Gynecol Surv*. 2019;74(2):99–110. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000645>
114. Smaill F., Grivell R. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019;(10):CD007482.
115. Sundin S., Rigg K., Ellis K. Maternal Sepsis: Presentation, Course, Treatment, and Outcomes Courtney. *MCN. The American journal of maternal child nursing*. 2021. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000712>
116. Tsai H. Antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: Before skin incision or after umbilical cord clamping? *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;50(1):129-130.
117. Tuuli M., Liu J., Stout M., Martin S., Cahill A., Colditz G. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *The New England Journal of medicine*. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1511048#t=article/> (date of access: 18.02.2019).
118. Ucyigit A., Johns J. The postpartum ultrasound scan. *Ultrasound*. 2016;24(3):163–169. <https://doi.org/10.1177/1742271X16653779>
119. Van Calster B., Vickers A. Calibration of risk prediction models: impact on decision-analytic performance. *Med Decis Mak*. 2015;35(2):162–169. <https://doi.org/10.1177/0272989X14547233>
120. Williams M., Carvalho Ribeiro do Valle C., Gyte G. Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD008726. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008726.pub3>
121. Witter F., Lawson P., Ferrell J. Decreasing cesarean section surgical site infection: an ongoing comprehensive quality improvement program. *Am J Infect Control*. 2014;42(4):429–431. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.12.004>
122. Wong A., Rosh A., Talavera F., Zwanger M. Postpartum Infections Clinical Presentation. 2018. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/796892-clinical>
123. Ye J., Zhang J., Mikolajczyk R., Torloni M. Association between rates of caesarean section and maternal and neonatal mortality in the 21st. century: a worldwide population-based ecological study with longitudinal data. *BJOG*. 2018;123(5);745-753.
124. Yoon D., Jones M., Taani J., Buhimschi C., Dowell J. A systematic review of acquired uterine arteriovenous malformations: pathophysiology, diagnosis, and transcatheter treatment. *AJP Rep*. 2016;6(1):e6–e14. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1563721>
125. Zhang C., Zhang L., Liu X., Zhang L., Zeng Z., Li L. Timing of Antibiotic Prophylaxis in Elective Caesarean Delivery: A Multicenter Randomized Controlled Trial and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2019;10(7);e0129434
126. Zhou Y., Mu Y., Chen P. et al. The incidence, risk factors and maternal and fetal outcomes of uterine rupture during different birth policy periods: an observational study in China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;360. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03811-8>
127. Zuckerman J., Levine D., McNicholas M. Imaging of pelvic postpartum complications. *Am J Roentgenology*. 2017;168(3):663–668. <https://doi.org/10.2214/ajr.168.3.9057511>

МЕТОД ВЫБОРА В СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ: СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ АРТЕРИЙ ИНФРАИНГВИНАЛЬНОГО СЕГМЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Организация: ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России

Проектная команда: Листовская Е.М.¹, Артемьева К.А., Аббасов Р.Б., Буров А.Ю.

1. Аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России в отделении сосудистой хирургии ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая артериальная недостаточность (ХАН) является относительно мало изученным и трудно диагностируемым заболеванием. По последним оценкам, распространение хронической артериальной недостаточности сопоставимо с распространением заболеваний коронарных артерий и инсультом. Так, заболеваемость составляет более 200 миллионов человек во всем мире. Несмотря на то, что более 50% пораженных протекают бессимптомно, общий уровень 5-летней смертности составляет 82,4 смертей на 1000 человеко-год [1]. Данное заболевание связано с многочисленными факторами риска, включая курение, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца и малоподвижный образ жизни [2,3]. Существуют данные о том, что женский пол ассоциирован с более частым возникновением боли в покое и атипичным течением заболевания, в то время как перемежающаяся хромота, чаще встречается у мужчин. [4].

Нельзя не отметить и тот факт, что данное заболевание определяет подтвержденный во многих исследованиях отрицательный эффект на качество жизни: первичное симптоматическое проявление — хромота: приводит к ограничениям активности и соотносится с повышением экономических затрат пациентов и их семей [5]. Последствия поздно выявленной ХАН, неверные методы оценки тяжести и некорректные подходы в лечении, отсутствие согласованного междисциплинарного подхода — обуславливают возникновение тяжелых последствий и жизнеугрожающих состояний. В частности, прогрессирование хронической ишемии конечностей и в ряде случаев развитие критической ишемии конечностей (КИНК). Последнее представляет серьезную угрозу потери конечности, причем до 25% пациентов подвергаются ампутации в течение первого года [6]. Следовательно, раннее выявление и модификация факторов риска необходимы для улучшения исходов заболевания.

Этиопатогенез хронической артериальной недостаточности не до конца изучен, однако, основным фактором развития и прогрессирования хронической ишемии является атеросклероз — до 90% всех случаев. Принимая во внимание то, что воспаление играет чрезвычайно важную роль в патофизиологии атеросклероза, являющегося основной причиной хронической артериальной недостаточности — использование воспалительных биомаркеров для прогнозирования риска, мониторинга лечения и выбора терапии имеет значительный потенциал для клинического применения. Так, уже существуют исследования показавшие, что люди

с более низким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) имеют лучший клинический ответ на проводимую терапию, чем люди с более высоким уровнем. [7]

Наиболее сильнодействующими антипролиферативными препаратами, доступными в настоящее время, являются химиотерапевтические агенты, в основном используемые для химиотерапии онкологических заболеваний.

Однако, системное применение этих препаратов в высоких дозах для лечения атеросклеротических изменений в стенке сосуда маловероятно из-за их значительной, часто, опасной для жизни токсичности. Тем не менее, токсичность таких агентов может быть значительно снижена за счет использования оптимизированных систем доставки лекарств. Так, было показано, что лекарственное покрытие с паклитакселом, улучшает гемодинамику, а также способно предотвратить образование рубцовой ткани в кровеносном сосуде, которая может повторно сузить артерию. Это уменьшает необходимость проведения повторных инвазивных процедур и в то же время оставляя возможность для дальнейших эндоваскулярных и/или открытых вмешательств, при необходимости, что бесспорно является преимуществом данной тактики по сравнению с голометаллическими стентами. Поэтому, с одной стороны, методы баллонной ангиопластики показала лучший результат по сохранению первичной проходимости в течение первого года наблюдения, а с другой стороны, данные об отдаленных результатах действия лекарственного покрытия неоднозначны. Существуют исследования отразившие, что баллоны с покрытием сиролимус, имели значительно более низкий риск рестеноза и реваскуляризации целевого сосуда по сравнению с теми, кто получал стенты с покрытием паклитаксел. В то время как частота летального исхода или тромбоза стента была одинаковой. В настоящий момент, также имеются неоднозначные данные по оценке отдаленных результатов и влиянию лекарственного покрытия паклитаксел на продолжительность жизни. [8] Так, в 2019 году члены комиссии FDA подчеркнули необходимость увеличить продолжительность наблюдения для выявления причины повышенной смертности среди пациентов, лечение которых происходило при помощи баллонов покрытыми паклитакселом. Но несмотря на то, что стентирование и баллонная ангиопластика предназначены для лечения *de novo* (новых) или рестенозических (рецидивирующих) атеросклеротических поражений — вопрос об использовании баллонов с эталонным лекарственным покрытием остается открытым, а значит, исследование по систематизации уже имеющихся научных данных, а также формирование и внедрение в клиническую практику персонализации подхода при выборе конкретного метода эндопротезирования артерий (в.т.ч. инфраингвинального сегмента) может считаться социально-экономически эффективным, а также научно необходимым. Следовательно, следует проводить более длительные исследования на большей выборке пациентов для разработки единого протокола по определению метода выбора/тактики, с расчетом риска оперативного вмешательства для улучшения качества жизни пациентов с вариативной коморбидностью у различных возрастных групп.

Краеугольным камнем в диагностике хронической артериальной недостаточности (ХАН) является тщательный сбор анамнеза, зачастую предопределяющий необходимость в проведение молекулярно-генетического анализа маркеров высокого риска развития нарушений в системе гемостаза и физикальное обследование, включая лодыжечно-плечевой индекс. Успешное лечение заболеваний периферических сосудов включает модификацию факторов риска, решение вопроса о необходимости и объеме оперативного вмешательства, антитромбоцитарную терапию и коррекцию образа жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании было проанализировано 109 эндоваскулярных вмешательств по устранению стеноза/окклюзии ПБА, часть из которых выполнена в составе гибридных операций на дистальных и проксимальных сегментах на базе ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России в отделении сосудистой хирургии за период с 2010 по 2019 год. Операции с использованием баллонов с лекарственным покрытием проводились с 2016 года, так что максимальный срок наблюдения составил 3,5 года, при этом 50% пациентов из этой группы были прооперированы за 2018 год.

Диагноз был установлен на основании жалоб, данных анамнеза, физикального осмотра (включающего стандартный осмотр и измерение измерения ЛПИ), а также инструментальных исследований: первым этапом выполнялось дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, затем характер и распространенность поражения исследуемых артерий определялось при помощи МСКТ-ангиографии с бонусным контрастированием или аортоартериографии.

В данном исследовании выделено три группы пациентов, которым проводились следующие виды вмешательств: 1) стентирование ПБА голометаллическим стентом при протяженности поражения до 7 см включительно (n = 28 пациентов); 2) стентирование ПБА голометаллическими стентами при поражении более 7 см (n = 30 пациентов); 3) баллонная ангиопластика с лекарственным покрытием ПБА зон стенозов/окклюзий до 8 см (n = 20 пациентов). В свою очередь наблюдение за первичной и кумулятивной проходимостью в первых двух группах наблюдались с 2010 года, соответственно максимальный срок наблюдения составил 8,5 лет. Соотношение среднего возраста пациентов существенно не различалось (см. таблицу 1).

Таблица 1. — Соотношение среднего возраста пациентов

	Средний возраст	Пол
Группа 1 N 28	63 года (45-71)	ж = 11%, м = 89%
Группа 2 N 30	67 лет (48-93)	ж = 22%, м = 78%
Группа 3 N 20	62 года (44-82)	ж = 35%; м = 65%

После операции пациентам в течении как минимум 6 мес в 89,2% случаев была назначена двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел), в остальных случаях был назначен изолированно ривароксобан или же ривароксабан в сочетании с клопидогрелем сроком также не менее 6 мес.

В послеоперационном периоде результат лечения отслеживался на основании физикального обследования (измерения ЛПИ сразу после операции и перед выпиской), в дальнейшем назначалась повторная госпитализация каждый 6 мес, где также проводилось физикальное обследование и ультразвуковая диагностика.

Математическая обработка данных проводилась с использованием адекватных каждому этапу работы методов статистической обработки ретроспективного материала с использованием лицензионных статистических пакетов прикладных программ «Statistica 5.5A», «MedStat».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее значение лодыжечно-плечевого индекса в группах у пациентов с хронической ишемией до и после операции отличался в группе 3, величина которого на 11% ниже при измерении ЛПИ после операции (см. таблицу №2).

Таблица 2. — Среднее значение лодыжечно-плечевого индекса

	Ср. ЛПИ до операции	Ср. ЛПИ после операции
Группа 1 N 28	0,55	0,85
Группа 2 N 30	0,48	0,86
Группа 3 N 20	0,51	0,68

При сравнении первичной проходимости в первых двух группах (стентирования) существенных различий за первый год нет (80%), в то время у третьей группы этот показатель составил 95% (Рисунок 1)

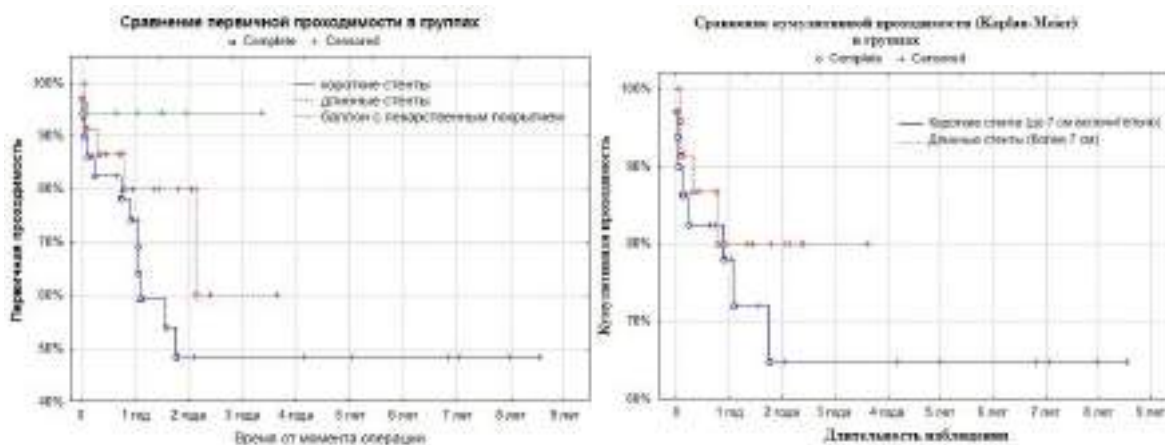


Рисунок 1 — Сравнительный анализ первичной и кумулятивной проходимости

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В дальнейшем исследовании будут доложены принципы оценки и лечения заболеваний периферических сосудов, поставлен вопрос о необходимости оценки эффективности эндоваскулярных методов лечения поражений артерий инфраингвинального сегмента, а также важность мультидисциплинарного подхода при ведении пациентов с данной патологией.

Также, актуальным, по нашему мнению, является провести анализ изменений в эндоваскулярной тактике лечения пациентов с хронической артериальной недостаточностью и коморбидными состояниями, сопоставив такие данные с количеством летальных исходов для внедрения в клиническую практику эталонного подхода при выборе конкретного метода эндопротезирования артерий инфраингвинального сегмента.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Shamaki GR, Markson F, Soji-Ayoade D, Agwuegbo CC, Bamgbose MO, Tamunoinemi BM. Peripheral Artery Disease: A Comprehensive Updated Review. *Curr Probl Cardiol.* 2022 Nov;47(11):101082. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101082. Epub 2021 Dec 11. PMID: 34906615.
2. Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future. *Am J Med.* 2019 Oct;132(10):1133-1141. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.043. Epub 2019 May 29. PMID: 31150643.
3. Luan J, Xu J, Zhong W, Zhou Y, Liu H, Qian K. Adverse Prognosis of Peripheral Artery Disease Treatments Associated With Diabetes: A Comprehensive Meta-Analysis. *Angiology.* 2022 Apr;73(4):318-330. doi: 10.1177/00033197211042494. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34544306.
4. Porras CP, Bots ML, Teraa M, van Doorn S, Vernooij RWM. Differences in Symptom Presentation in Women and Men with Confirmed Lower Limb Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Apr;63(4):602-612. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.039. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35248439.
5. Wu A, Coresh J, Selvin E, et al. Lower extremity peripheral artery disease and quality of life among older individuals in the community. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(1).
6. Krawisz AK, Secemsky EA Paclitaxel-Based Devices for the Treatment of PAD: Balancing Clinical Efficacy with Possible Risk. 2019; 7;21(10)
7. Kim BG, Seo J, Kim GS, Jin MN, Lee HY, Byun YS, Kim BO. Elevated C-Reactive Protein/Albumin Ratio Is Associated With Lesion Complexity, Multilevel Involvement, and Adverse Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease. *Angiology.* 2022 Oct;73(9):843-851. doi: 10.1177/00033197221075853. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35236141.
8. Hess CN, Patel MR, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Fanelli F, Yeh RW, Secemsky EA, Beckman JA, Mauri L, Govsyeyev N, Capell WH, Brackin T, Berkowitz SD, Muehlhofer E, Haskell LP, Hiatt WR, Bonaca MP. Safety and Effectiveness of Paclitaxel Drug-Coated Devices in Peripheral Artery Revascularization: Insights From VOYAGER PAD. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Nov 2;78(18):1768-1778. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.052. PMID: 34711335.

ВЛИЯНИЕ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ СБАЛАНСИРОВАННОЙ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ НА СКРЫТОЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ И ХЛОРЕМИЮ ПРИ АБДОМИНАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ВЫСОКОГО РИСКА. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Организация: ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России

Проектная команда: Лочехина Е.Б.¹

1. Врач-анестезиолог-реаниматолог, аспирант второго года обучения, ассистент кафедры неонатологии и перинатологии

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек является важной проблемой для пациента и системы здравоохранения Российской Федерации. Данное состояние может вести к инвалидизации, а в ряде случаев к летальному исходу, в том числе, и пациентов трудоспособного возраста. В связи с этим важно в наиболее ранние сроки уметь выявлять острое почечное повреждение у пациентов после абдоминальных операций высокого риска. Кроме того, уметь влиять на вероятность развития почечного повреждения, стараясь предотвратить его или снизить тяжесть состояния. Для пациентов, подвергающихся абдоминальным вмешательствам высокого риска важно в ранние сроки оценить течение скрытого острого повреждения на основании современных маркеров гломерулярного и тубулярного повреждения и репарации ткани почек (цистатин, s-NGAL, KIM-1, проэнкефалин) в условиях персонализации инфузионной терапии и отслеживания концентрации хлорида в крови.

ПРИКЛАДНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА ДЛЯ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ И ПЛАНИРУЕМОЕ ВНЕДРЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Острое повреждение почек может вести к инвалидизации, а в ряде случаев и к гибели пациента. Данные исходы значительно влияют на финансовое состояние здравоохранения Архангельской области, поскольку лечение таких пациентов является затратным в связи с удлинением сроков пребывания в стационаре, в том числе на реанимационной койке, использованию большего количества дорогостоящих препаратов, проблема реабилитации. В ряде случаев, пациенты, подвергающиеся обширным абдоминальным операциям, имеют трудоспособный возраст, что в свою очередь может повлиять на состояние иных сфер жизни общества. Следовательно, необходимо в наиболее ранние сроки выявлять признаки

ОПП в послеоперационном периоде, а самое важное, уметь предотвращать их. В данной ситуации целенаправленная инфузионная терапия у пациентов, подвергающихся абдоминальным операциям высокого риска под контролем динамики биомаркеров повреждения почек (цистатин, s-NGAL, KIM-1, проэнкефалин) и изменение концентрации хлорида в сыворотке крови позволит снизить риск гиперхлоремического повреждения почек. Оценка биомаркеров ОПП, таких как: цистатин, s-NGAL, KIM-1, проэнкефалин может в более ран-

ние сроки помочь выявить ОПП, что в свою очередь повлияет на раннее начало терапии, а следовательно, наибольшую вероятность благоприятных исходов. Реализация проекта поможет улучшить качество медицинской помощи пациентам, подвергающимся абдоминальным вмешательствам высокого риска посредством реализации персонализации сбалансированной периоперационной инфузионной терапии, кроме того, может повлиять на улучшения качества жизни после оперативных абдоминальных вмешательств высокого риска ввиду более раннего выявления ОПП с помощью биомаркеров (s-NGAL, проэнкефалин) предотвращая ухудшение состояния пациента по причине почечной недостаточности.

ПРЕДЛАГАЕМЫЕ МЕТОДЫ И ПОДХОДЫ

Проспективное одноцентровое исследование пациентов на базе ГБУЗ АО «Первая ГКБ им Е.Е. Волосевич» Архангельска отделение реанимации и интенсивной терапии в течение двух лет (июль 2020 года по июль 2022 года).

- Количество исследуемых пациентов: 60 пациентов.
- Рандомизация методом конвертов.
- Забор образцов крови, определение уровня s-NGAL, проэнкефалина методом ИФА в условиях лаборатории.
- Обработка полученных результатов с помощью статистической программы SPSS.
- Создание программы персонализации сбалансированной периоперационной инфузионной терапии у пациентов, подвергающихся абдоминальным вмешательствам высокого риска.
- Создание методики более раннего выявления скрытого послеоперационного почечного повреждения.
- Создание мер профилактики по предотвращению ОПП у пациентов, подвергающихся абдоминальным вмешательствам высокого риска.

Общий план работы на весь срок выполнения проекта. Набор пациентов на базе ГБУЗ АО «Первая ГКБ им Е.Е. Волосевич» Архангельска отделение реанимации и интенсивной терапии в течение 2-х лет (июль 2020 года по июль 2022 года) в количестве шестидесяти человек.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Пациенты, подвергающиеся открытым абдоминальным операциям высокого риска с ожидаемой продолжительностью более двух часов.

Критерии не включения:

Отсутствие необходимости проведения обширных абдоминальных операций.

Исходная гиперхлоремия.

Исходная дисфункция почек.

Рандомизация пациентов в группы инфузионной терапии методом конвертов:

1. группа (контрольная): инфузия NaCl 0,9%.

2. группа: инфузия сбалансированных растворов (Стерофундин ИЗО).

Особенности исследования пациентов, подвергающихся открытым абдоминальным операциям высокого риска: забор образцов крови перед операцией, через 12 часов после операции, через 24 часа после операции (s-NGAL, проэнкефалин, ГТПП, АЛТ, хлориды крови).

Ожидаемые научные и (или) научно-технические результаты.

В зависимости от полученных результатов оценки повреждения почек использование биомаркеров (s-NGAL, проэнкефалин) для ранней диагностики ОПП после абдоминальных операций высокого риска.

Целенаправленная инфузионная терапия пациентов в зависимости от изменений концентрации хлоридов крови.

ОЖИДАЕМАЯ НАУЧНАЯ И (ИЛИ) НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ ПРОДУКЦИЯ

Методические рекомендации по персонализации сбалансированной периоперационной инфузионной терапии у пациентов, подвергшихся абдоминальным операциям высокого риска.

Использование биомаркеров острого почечного повреждения: s-NGAL, проэнкефалин у пациентов, подвергшихся абдоминальным операциям высокого риска для более раннего выявления острого почечного повреждения.

Разработка методики персонализации сбалансированной периоперационной инфузионной терапии у пациентов, подвергшихся абдоминальным операциям высокого риска.

Разработка новой методики более ранней диагностики острого почечного повреждения у пациентов, подвергшихся абдоминальным операциям высокого риска.

Выявление особенностей персонализации сбалансированной инфузионной периоперационной терапии на уровень хлоридов крови и развитие скрытого послеоперационного почечного повреждения.

ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ ФОРМА ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Формирование рекомендаций по целенаправленной инфузионной терапии пациентов, подвергшихся абдоминальным операциям высокого риска в зависимости от показателей хлоридов сыворотки крови.

Решение о необходимости практического использования биомаркеров ОПП (s-NGAL, проэнкефалин) у пациентов, подвергшихся абдоминальным операциям высокого риска, как наиболее ранних маркеров повреждения почек.

Современное состояние исследований по данной проблеме, основные направления исследований в мировой науке. В настоящий момент существует проблема повреждения почек в результате гиперхлоремического ацидоза. Существует большое количество научных статей по вопросам гиперхлоремического ацидоза при септическом шоке и почечном повреждении. Однако, вопрос более раннего выявления ОПП после абдоминальных операций высокого риска, остается не до конца изученным. Ведутся дискуссии относительно характера инфузионной терапии у пациентов, подвергающихся абдоминальным открытым операциям высокого риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По полученным результатам можно сделать вывод, что исследование является перспективным и охраноспособным. Решение вопроса о патентовании результатов исследования, методики.

Возможные области применения:

1. Анестезиология и реаниматология.
2. Нефрология.

3. Терапия.
4. Хирургия.
5. Другие клинические направления, требующие проведения инфузионной терапии.

Формирование рекомендаций по целенаправленной инфузионной терапии пациентов, подвергшихся абдоминальным операциям высокого риска в зависимости от показателей хлоридов сыворотки крови.

Решение о необходимости практического использования биомаркеров ОНИ (s- NGAL, проэнкефалин) у пациентов, подвергшихся абдоминальным операциям высокого риска, как наиболее ранних маркеров повреждения почек.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Лочехина Е.Б., Виноградова Р.С., Зырин К.С., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Динамика концентрации хлоридов в плазме крови и взаимосвязь гиперхлоремии с органной дисфункцией при сепсисе и септическом шоке. Бюллетень Северного государственного медицинского университета. — Вып. XXXXIV. — Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2020. — № 1. — 320 с.
2. Лочехина Е.Б., Маковеев С.А., Лычаков А.В., Шаповалов Р.А., Семенкова Т.Н., Хуссейн А., Киров М.Ю. Заболеваемость и исходы сепсиса и септического шока у пациентов многопрофильного отделения интенсивной терапии. Бюллетень Северного государственного медицинского университета. — Вып. XXXXIV. — Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2020. — № 1. — 320 с.
3. Лочехина Е.Б., Виноградова Р.С., Зырин К.С., Хуссейн А., Кузьков В.В., Киров М.Ю. «Изменение концентрации хлорида и связь гиперхлоремии и органных функций при сепсисе и септическом шоке». XIX Съезд федерации анестезиологов и реаниматологов форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2020) Сборник тезисов — электронное издание СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2020. — 157 с.
4. Камалов А.А., Эффективность методов электро- и магнитной стимуляции у больных синдромом хронической тазовой боли, гиперактивным мочевым пузырем в урологической практике (обзор литературы) / А. А. Камалов, А. Н. Низов, Л. А. Ходырева, А. А. Дударева // Урология. — 2014. — № 4. — С. 96-99. — EDN SVNUWF.
5. Лочехина Е.Б., Маковеев С.А., Лычаков А.В., Шаповалов Р.А., Семенкова Т.Н., Хуссейн А., Киров М.Ю. «Эпидемиология сепсиса и септического шока у пациентов многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии». XIX Съезд федерации анестезиологов и реаниматологов форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2020) Сборник тезисов — электронное издание СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2020. — 157 с.
6. Lochekhina E., Vinogradova R., Lychakov A., Makoveev S., Kuzkov V., Kirov M. «Changes in chloride concentration and association of hyperchloremia with organ function in sepsis and septic shock». European Journal of Anaesthesiology. Volume 37 | e- Supplement 58 | June 2020. www.ejanaesthesiology.com. Euroanaesthesia 2020 The European Anaesthesiology Congress. Abstracts Programme.
7. Lochekhina E., Makoveev S., Vinogradova R., Semenkova T., Ayyaz H., Kirov M. European Journal of Anaesthesiology. Volume 37 | e-Supplement 58 | June 2020. www.ejanaesthesiology.com. Euroanaesthesia 2020 The European Anaesthesiology Congress. Abstracts

- Programme. «Incidence and outcome of sepsis and septic shock in patients of a multidisciplinary North-Russian intensive care unit».
8. Lochekhina E., Makoveev S., Rybakova E., Semenov A., Kuzkov V., Kirov M. The outcomes of transient hyperchloremia in critically ill. *Eur J Anaesth* 2022;39 (e-suppl. 60):203.
 9. Маковеев С.А., Лочехина Е.Б., Семенкова Т.Н., Киров М.Ю. Взаимосвязь гипотермии и органной дисфункции при сепсисе: одноцентровое ретроспективное исследование. Сборник тезисов IX Беломорского симпозиума. Архангельск, 23-24 июня 2022 г., с. 109-110.
 10. Makoveev SA, Semenkova TN, Lochekhina EB, Hussain A, Kirov MYu. The relationship of hypothermia and organ dysfunction in sepsis: a single-center retrospective study. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2022; 4:26-31. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202204126>
 11. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at MCMMASTER UNIVERSITY HEALTH SCI LIB on April 5, 2022. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Supplement to: Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, et al. Tranexamic acid in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2201171

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО МНОГОКОМПОНЕНТНОГО АУГМЕНТАТА ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Организация: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Проектная команда: Мальчикова Д.В.¹, Овчинников П.А.²

1. Аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

2. Заведующий отделением заготовки крови и ее компонентов, врач-трансфузиолог ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр Династия»

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным ведущих научных и лечебных центров Российской Федерации установлено, что до 70% населения имеют костные дефекты различной этиологии. Репаративная регенерация костного дефекта критических размеров невозможна без использования костно-пластических материалов. Для этих целей наиболее целесообразно использовать гранулированные костно-пластические материалы. Гранулы костно-пластических материалов позволяют заполнять труднодоступные участки костного дефекта сложной геометрической формы. Кроме того, гранулированные остеокондуктивные трансплантаты обладают большей площадью и объемом свободных наружных и внутренних поверхностей и пространств, которые могут разместить факторы роста кости. Однако гранулы костно-пластических материалов обладают только остеокондуктивными свойствами, что не позволяет восстанавливать анатомо-функциональную целостность кости. Плохие механические свойства гранул материала, воздействие на них в послеоперационном периоде внутритканевого окружения и неклеточных компонентов крови, приводят к изменению первоначального физического состояния материала и оказывают прямое влияние на физические его параметры. Биологическая среда реципиентного ложа оказывает сильное влияние на процесс биодеградации гранулированных костно-пластических материалов и может приводить к неконтролируемому изменению физических и химических свойств биодеградации гранулированных костно-пластических материалов. Это приводит к нарушению запланированного объема реконструкции в виде уменьшения до 15 — 20 % в течение первых трёх недель в послеоперационном периоде и потерей свойств носителя факторов роста кости. Незнание особенностей физических характеристик гранулированных костно-пластических материалов в момент предоперационной подготовки к использованию, а затем после размещения в костном дефекте, или пренебрежение этими данными приводит к нежелательным клиническим результатам лечения во время выполнения или после операции. Исследования, направленные на изучение физических характеристик гранулированных костно-пластических материалов и разработку нового костно-пластического материала, являются актуальными в челюстно-лицевой хирургии.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Разработка многокомпонентного аугментата, который объединяет известные компоненты в новую совокупность связей с новыми количественными и качественными характеристика-

ми. Впервые разработан способ подготовки гранулированного остеокондуктивного материала с помощью дегазации, который позволяет достигнуть нового результата: улучшения биотрансформации костнопластического материала в полноценную кость и сохранения расчётного объема кости, что позволяет избежать послеоперационных осложнений, повторных хирургических вмешательств и оптимизировать сроки лечения. Впервые разработана теоретическая модель изменений физических свойств гранулированных костно-пластических материалов *in vitro*, что расширяет знания об условиях стабильности трансплантата в костной ране. Впервые нами определены ключевые показатели, характеризующие динамику изменения физических свойств гранулированных костно-пластических материалов: показатель адсорбционной ёмкости, водопоглощения по массе и объёму, кажущаяся пористость и совокупный прогностический показатель — коэффициент естественного уплотнения гранулированных костно-пластических материалов. Впервые разработан многокомпонентный аугментат для лечения пациентов с костными дефектами челюстей критических размеров различной этиологии.

Предлагается разработка многокомпонентного аугментата, отличающийся от известных продуктов тем, что обладает тремя ключевыми свойствами: остеогенным, остеоиндуктивным и остеокондуктивным. Получение многокомпонентного аугментата складывается из 2х этапов. этап 1 — подготовка гранулированного остеокондуктивного носителя с использованием двух стадий дегазации по разработанному нами способу (Способ дегазации гранулированного остеокондуктивного костнопластического материала. Патент на изобретение 2758570 С1, 29.10.2021). На первой стадии дегазации — пассивной удаляется воздух и мелкие частицы материала. На второй стадии — активной удаляются остатки воздуха и мелкодисперсная пыль в ультразвуковой ванне. Предварительная подготовка гранулированных остеокондуктивных носителей перед использованием в клинических условиях значительно повысит остеоиндуктивные, адсорбционные и дренажные свойства носителя. Этап 2 состоит из объединения всех компонентов в новую совокупность связей с новыми количественными и качественными характеристиками — многокомпонентный аугментат, который включает: аутологичный клеточный пул стромально-васкулярной фракции, аутологичный фибрин, обогащённый тромбоцитами пациента, гранулированный остеокондуктивный носитель.

Основной механизм, который работает в нашем многокомпонентном аугментате — стимуляция неоангиогенеза за счет таких цитокинов, как ANG1, они стимулируют клеточный рост эндотелиоцитов и формируют новые сосуды. Аутологичный клеточный пул стромально-васкулярной фракции находится в самом многокомпонентном аугментате, поэтому здесь образование новых кровеносных сосудов происходит во всей толще многокомпонентного аугментата и со стороны реципиентного ложа. Аутологичный клеточный пул стромально-васкулярной фракции стимулирует регенерацию костной ткани за счёт остеоиндуктивных свойств.

Фибрин, обогащённый тромбоцитами, входящий в состав многокомпонентного аугментата, является дополнительной трехмерной фибриновой матрицей, принимающей прямое участие в регуляции ангиогенеза, колонизации и инвазии клетками. Трехмерная пористая структура фибрина поддерживает миграцию клеток внутрь каркаса и их жизнедеятельность благодаря диффузии питательных веществ и кислорода внутрь фибринового каркаса. Тромбоциты, захваченные фибриновой сеткой, высвобождают множество факторов роста, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста-бета, которые стимулируют пролиферацию клеток, ремоделирование матрикса и ангиогенез.

Каждый из компонентов многокомпонентного аугментата будет прогностически рассчитан с учётом требуемого объёма каждого из компонентов многокомпонентного аугментата. Создаваемый многокомпонентный аугментат будет легко адаптироваться к реципиентному

ложу любого костного дефекта. Многокомпонентный аугментат будет способен сохранить свою стабильность в послеоперационном периоде на всех этапах его биотрансформации.

Реализация предлагаемого многокомпонентного аугментата и его использование в клинической практике позволят повысить эффективность лечения пациентов с костными дефектами различной этиологии.

ЦЕЛЬ

Повысить эффективность лечения пациентов с костными дефектами челюстей на основе разработки и клинического использования многокомпонентного аугментата.

ФОРМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

В имеющихся продуктах отсутствует функционал, решающий задачи, рассматриваемые в проекте:

1. Наделить многокомпонентный аугментат тремя ключевыми механизмами формирования кости: остеоиндукция, остеоиндукция, остеогенность.
2. Биотрансформировать остеоиндуктивный костно-пластический материал в остеоиндуктивный.
3. Предотвратить неконтролируемое изменение стабильности объема реконструкции в послеоперационном периоде.
4. Разработать способ повышения индуктивных свойств гранулированного остеоиндуктивного костно-пластического материала.
5. Разработать теоретическую модель изучения физических характеристик гранулированных костно-пластических материалов, влияющих на стабильность трансплантата в донорском ложе.
6. Изучить изменения физических свойств наиболее часто используемых гранулированных костно-пластических материалов, зарегистрированных для использования в России.
7. Разработать методику прогностического расчёта требуемого количества гранулированного костно-пластического материала.
8. Разработать метод получения персонализированного многокомпонентного аугментата для устранения костных дефектов челюстей критических размеров.

Разрабатываемый многокомпонентный аугментат будет состоять из трёх компонентнов: аутологичный клеточный пул стромально-васкулярной фракции, аутологичный фибрин, обогащённый тромбоцитами пациента, гранулированный остеоиндуктивный материал.

Многокомпонентный аугментат будет изготавливаться в три этапа: 1. этап планирования: 3D расчет объема дефекта и прорисовка дизайна планируемых границ элиминации внутренней и аугментации наружной частей дефекта; 2. прогностический расчет требуемого количества компонентов многокомпонентного аугментата; 3. этап приготовления требуемого объема многокомпонентного остеогенного аугментата.

Для предотвращения неконтролируемого изменения формы и объема гранулированного остеоиндуктивного материала в реципиентном ложе в послеоперационном периоде расчет объема фракций гранулированного остеоиндуктивного материала производится с учетом коэффициента естественного уплотнения и коэффициента насыщения жидкостью гранулированного костнопластического материала. Для определения коэффициента естественного уплотнения гранулированного остеоиндуктивного костнопластического материала нами проведены исследования физических свойств пяти наиболее часто используемых гранулированных остеоиндуктивных костнопластических материалов (Maxresorb (Botiss

biomaterials GmbH, Германия), Bio-Oss (Geistlich, Швейцария), Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Германия), Xenograft Collagen (BioOST, Россия), Osteon II (Genoss, Южная Корея)). Нами разработана модель прогностического расчёта динамики гомогенизации и биотрансформации гранулированного остеокондуктивного костнопластического материала в реципиентном ложе. Модель основана на вычислении коэффициента естественного уплотнения гранулированного остеокондуктивного костнопластического материала в послеоперационном периоде, анализе изменения физических свойств гранулированных остеокондуктивных костно-пластических материалов в реципиентном ложе.

В разработанной модели *in vitro* изучили физические свойства 5 исследуемых гранулированных остеокондуктивных костнопластических материалов: среднюю плотность свободно насыпанной фракции, плотность фракции гранулированных остеокондуктивных материалов после уплотнения, водопоглощение фракции по массе и по объёму, водопоглощение фракции по массе и по объёму после стадий дегазации и уплотнения. В соответствии с расчётом указанных показателей мы сформулировали совокупный прогностический показатель конгломерации гранулированных остеокондуктивных костнопластических материалов — коэффициент естественного уплотнения, отражающий динамику изменения параметров физических свойств гранулированных костно-пластических материалов в реципиентном ложе. Динамика изменения физических свойств фракции гранулированных остеокондуктивных костнопластических материалов определяется скоростью и степенью конгломерации гранул в реципиентном ложе. Степень конгломерации гранулированных остеокондуктивных костнопластических материалов рассчитывается с применением коэффициента естественного уплотнения (Таблица № 1).

Таблица № 1 — коэффициент естественного уплотнения гранулированных костно-пластических материалов в виде средних и стандартных отклонений ($M \pm SD$)

Испытуемые фракции материалов	Коэффициент естественного уплотнения
Maxresorb	1.28±0.01
Bio — Oss	1,02±0,02
Cerabone	1.25±0.01
Xenograft Collagen	1,24±0.01
Osteon II	1.69±0.02

Мы определили, что процесс конгломерации гранул в реципиентном ложе проходит два этапа: Этап 1. Конгломерация *ex tempore*: 1.1. мануальная конгломерация — при укладке графта в реципиентное ложе; 1.2. физическая конгломерация — под действием механических сил изолирующей мембраны скаффолда биоинженерной конструкции; 2. биологическая конгломерация — связывание гранул фракции фибрином кровяного сгустка, уплотнение каркасом мягкотканого окружения реципиентного ложа. Коэффициент уплотнения позволяет контролируемо оценивать изменения объёма трансплантата в донорском ложе и предотвращать осложнения в виде непредсказуемого уменьшения объёма трансплантата в послеоперационном периоде. Полученный показатель необходимо использовать на этапе планирования устранения сложного дефекта кости в разработанной нами программе для прогностического расчёта необходимого объёма гранулированного костно-пластического материала при устранении дефектов кости (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021666327, 12.10.2021). Определяются топография, дизайн, состав сегментов и объём

ем сложного дефекта кости в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях, проектируются границы реставрации внешних контуров рельефа поверхности дефекта кости и прорисовывается заготовка профильного шаблона наружного рельефа реставрации, затем проводится прогностический расчёт требуемого количества гранулированного костнопластического материала с учетом коэффициента естественного уплотнения фракций гранулированного остеокондуктивного материала (Рисунок 1).

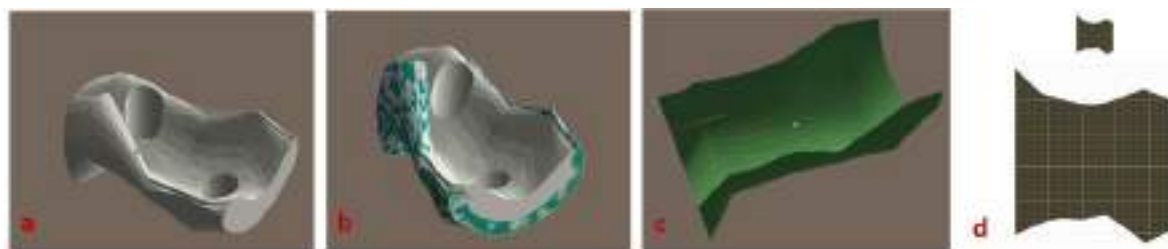


Рисунок 1 — а — 3D расчёт объёма костного дефекта челюсти в границах дефектной области; б — 3D расчёт объёма дефекта в границах планируемой реставрации остеопластики костного дефекта челюсти с учётом коэффициента естественного уплотнения костно-пластического материала.

Голубым цветом выделен проектируемый объём костно-пластического материала с учётом коэффициента естественного уплотнения; с — Проектируемая мембрана; d — Шаблон мембраны

Для достижения получения многокомпонентного аугментата с остеогенными, остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами на этапе подготовки остеокондуктивного носителя будет проведён протокол дегазации, который позволит очистить поры и каналы остеокондуктивного носителя, предотвратить блокирование пространств каналов воздушными пробками и пылью. Известно, что на этапах производственного цикла гранулированного остеокондуктивного костно-пластического материала на его наружневнутренних поверхностях образуются пузыри воздуха, крупнодисперсная крошка и образуется мелкая пыль, которая герметизирует отверстия каналов материала. Блокирование пространств каналов пылью снижает адсорбционную способность гранулированного остеокондуктивного костно-пластического материала, что приводит к возникновению гидродинамических и механических препятствий для миграции факторов роста кости и прорастания сосудов из реципиентного ложа внутрь гранул. Недостаток кислорода и питательных веществ замедляет биотрансформацию материала в нативную кость. С этой целью нами разработан метод дегазации, который включает этапы пассивной и активной дегазации. Задача пассивной дегазации — освободить от крупнодисперсной крошки и воздуха наружные поверхности материала. Задача активной дегазации — освободить от мелкодисперсной пыли и остаточных газов внутренние поверхности каналов, пор и пустот материала. Пассивную дегазацию проводили в физиологическом растворе при 37°C, где на каждый мл гранулированного остеокондуктивного костно-пластического материала добавляли 2 мл физиологического раствора и инкубировали при 37°C в течение 20 минут. После 20 минут инкубации физиологический раствор отделяли от материала с помощью пипеточного дозатора. Далее проводили активную дегазацию в лимонной кислоте с pH1 при 37°C, где к каждому мл гранулированного остеокондуктивного костно-пластического материала добавляли 2 мл лимонной кислоты с pH1 и инкубировали при 37°C в течение 10 минут, с последующей ультразвуковой обработкой в ультразвуковой ванне УЗУ-0,25 (ОАО «Утиос», Российская Федерация) в течение 60 секунд с частотой 18 кГц и мощности 250 Вт. После обработки ультразвуком лимонную кислоту отделяли от материала с помощью пипеточного дозатора. Для удаления кислотных

остатков материал погружали в физиологический раствор при 37°C и снова обрабатывали ультразвуком в течение 60 секунд с частотой 18 кГц и мощности 250 Вт.

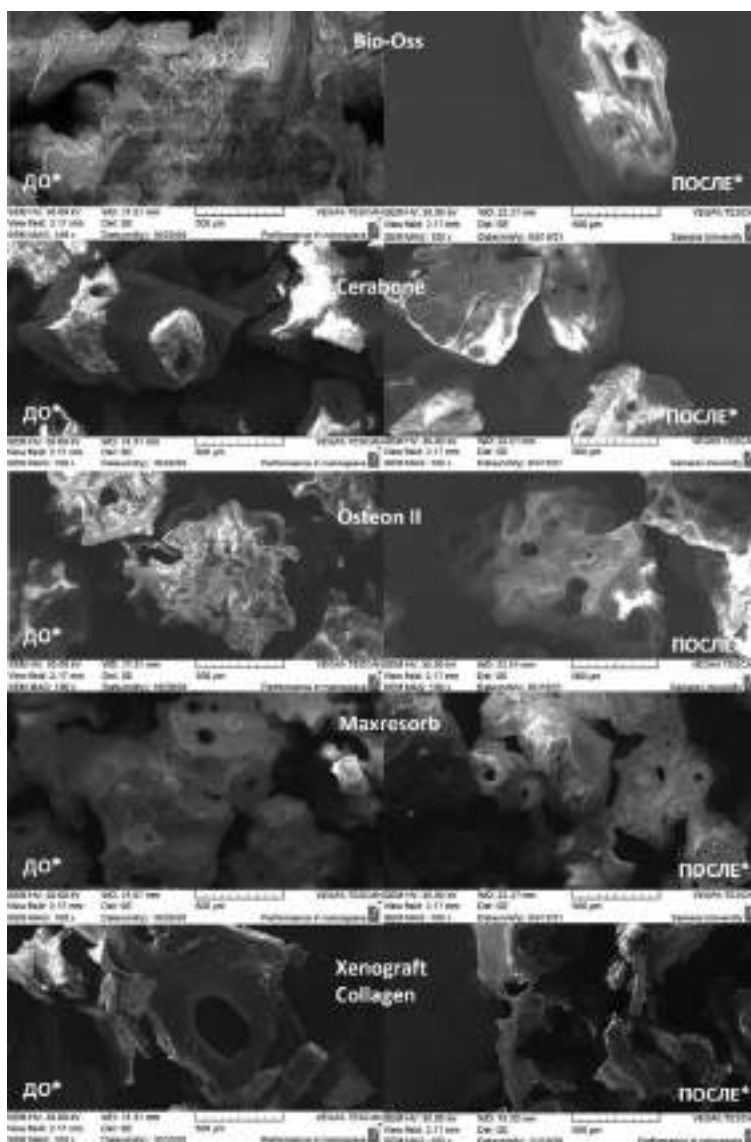


Рисунок 2 — сканирующие электронные микрофотографии Bio-Oss, Cerabone, Maxresorb, Osteon II, Xenograft Collagen

ДО * — Фотографии поверхности исследованных материалов до предварительной подготовки, визуализируются на наружных и внутренних поверхностях материалов крупнодисперсная крошка, мелкодисперсная пыль; **ПОСЛЕ *** — Фотографии поверхности исследованных материалов после предварительной подготовки с помощью двух стадий дегазации. Наружные поверхности костно-пластических материалов освободились от крупнодисперсной крошки и пузырей воздуха, внутренние поверхности каналов, пор и пустот костно-пластических материалов от мелкодисперсной пыли и остаточных газов.

После проведённых подготовительных этапов 5 образцов гранулированных остеокондуктивных костно-пластических материалов по разработанному нами методу дегазации (Патент на изобретение 2758551 С1, 29.10.2021), по результатам сканирующей электронной микроскопии нам удалось выявить, что наружные поверхности гранулированных остеокондуктивных костно-пластических материалов были свободны от грубой крошки и пузырьков воздуха, а внутренние поверхности каналов, пор и пустот гранулированных остеокондук-

тивных костно-пластических материалов были освобождены от мелкой пыли и остаточных газов (Рисунок 2).

Очищенные поры и каналы позволяют увеличить площадь контакта с внутренними поверхностями костно-пластических материалов компонентов микроциркуляторного русла, жидкости, клеточных элементов, мигрирующих с периферии реципиентного ложа вглубь материала, что позволяет оптимизировать биотрансформацию гранулированных костно-пластических материалов на всех этапах репаративного остеогенеза и повышает их стабильность в послеоперационном периоде. Это позволило сделать вывод о том, что разработанный нами метод повышает адсорбционную ёмкость остеокондуктивного носителя, то есть его способность разместить на своих наружновнутренних поверхностях и пространствах максимально возможное количество факторов роста кости. В результате чего повысится адсорбционная способность остеокондуктивного носителя для дополнительного размещения факторов роста кости, мигрирующих с периферии реципиентного слоя вглубь многокомпонентного аугментата.

В клиническом центре Клеточных технологий на базе «Самарского областного медицинского центра Династия» нами было проведено исследование цитотоксичности материала на культуре клеток человека. Данное исследование показало, что гранулированный остеокондуктивный костно-пластический материал, подготовленный по разработанному нами методу дегазации, не оказывает токсического воздействия на рост и жизнеспособность клеточной культуры мезенхимальных стволовых клеток человека.

В базе института экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ будет проведена экспериментальная работа на крысах линии Wistar. Будут сформированы 2 группы животных. В обеих группах будут использованы пять гранулированных остеокондуктивных костнопластических материалов (Maxresorb (Botiss biomaterials GmbH, Германия), Bio-Oss (Geistlich, Швейцария), Cerabone (Botiss biomaterials GmbH, Германия), Xenograft Collagen (BioOST, Россия), Osteon II (Genoss, Южная Корея)). В контрольной группе А аугментация дефекта кости будет проводиться с использованием материалов без предварительной подготовки. В исследуемой группе В аугментация дефекта кости проводилась материалами с предварительной подготовкой по разработанной нами методике (Патент на изобретение 2758551 С1, 29.10.2021). Планируется прооперировать 64 крысы. Животные будут выведены из эксперимента через 2 недели, 1 месяц и 3 месяца. Препараты будут фиксированы в 10% нейтральном формалине, декальцинированы, после проводки залиты в парафин и окрашены гематоксилинэозином и по Ван Гизону. Ожидается, что гранулированный остеокондуктивный костно-пластический материал, предварительно подготовленный по нашему методу с использованием дегазации, покажет более активную биотрансформацию материала с образованием нативной кости во всей толще материала за счёт активного роста кровеносных сосудов и пролиферативной активности клеточного пула костной ткани.

Для приготовления аутологичного клеточного пула стромально-васкулярной фракции, одного из компонентов, входящего в состав многокомпонентного аугментата, в Клиническом центре Клеточных технологий на базе «Самарского областного медицинского центра Династия» методом туменисцентной липоаспирации производится забор 200 мл жировой ткани из области передней брюшной стенки, жировая ткань многократно отмывается фосфатно-солевым раствором, подвергается ферментативной обработке раствором коллагеназы 1 типа, после чего выделяются клетки стромально-васкулярной фракции, которые помещаются в стерильные культуральные чашки Петри с ростовой средой, а затем ставятся в газовый CO₂ инкубатор для культивирования при температуре +37°C и содержанием CO₂ — 5% 7-14 дней до достижения монослоя, после чего клетки

2-3-кратно рассаживают на другую посуду (пассирование) до достижения 50 млн клеток; в день готовности к операции трансплантации у пациента производится пункция кубитальной вены, забор периферической крови в объеме 40 мл в 4-е пробирки с К2 ЭДТА для приготовления аутологичного фибрина, обогащённого тромбоцитами пациента, пробирки центрифугируются в двух режимах: первый режим — мягкий с целью оседания эритроцитов и лейкоцитов, затем отбирается плазма крови из 4 пробирок в отдельную, затем при втором режиме центрифугирования получаем 6 мл аутологичной плазмы, обогащённой тромбоцитами пациента. В день операции происходит получение многокомпонентного аугментата. К 2 мл аутологичной плазмы, обогащённой тромбоцитами, добавляется предварительно подготовленный по разработанному нами протоколу дегазации гранулированный остеокондуктивный материал, после вносится аутологичный клеточный пул стромально-васкулярной фракции в объеме 15 млн клеток, затем добавляется 200 мкл стерильного раствора глюконата кальция, после чего проводят инкубацию полученной смеси при температуре +37 градусов 5-15 минут до формирования фибринового сгустка, флакон с многокомпонентным аугментатом стерильно упаковывается, маркируется, транспортируется до операционной в термоконтейнере при комнатной температуре, в операционной за 40 минут до операции трансплантации.

Для оценки стабильности объёма реконструкции, качества регенерируемых участков с использованием многокомпонентного аугментата пациенты, включенные в исследование, будут разделены на две группы: контрольная группа (А) и исследуемая группа (Б). В группе А устранение костного дефекта будет осуществляться с использованием гранулированного остеокондуктивного костнопластического материала. В группе Б дефекты кости будут устраняться с использованием многокомпонентного аугментата, разработанного по нашей методике. В динамике наблюдений трансформации многокомпонентного аугментата в зрелую костную ткань челюсти будет произведено клинические и рентгенологические наблюдения. Компьютерная томография будет выполнена через четыре месяца после направленной костной регенерации.

Морфологическими методами исследования будут проводиться: световая микроскопия и сканирующая электронная микроскопия.

Ожидается, что в группе Б биотрансформация многокомпонентного аугментата продолжится по всему объёму дефекта, с образованием нативной кости по всей толще материала с сохранением его объёма и формы. Это предотвратит повторные операции и снизит дополнительные затраты. В группе А материал останется в прежней плотности и будет наблюдаться уменьшение объёма материала в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная нами модель для изучения физических свойств гранулированных костно-пластических материалов *in vitro* может быть использована для моделирования динамики изменения физических свойств гранулированных остеокондуктивных костно-пластических материалов в условиях *in vivo* и расчёта коэффициента естественного уплотнения любого гранулированного остеокондуктивного костно-пластического материала.

Для обеспечения устойчивости трансплантата в послеоперационном периоде проводится 3D-планирование аугментации костного дефекта с учетом прогностических показателей, характеризующих динамику изменения физико-химических свойств трансплантата в ложе реципиента, в виде коэффициента естественного уплотнения гранулированных остеокондуктивных костно-пластических материалов.

Представленный проект будет иметь большое научно-практическое значение, будет способствовать повышению эстетического и функционального результата лечения пациентов с костными дефектами челюсти за счёт восстановления органоспецифической структуры и функциональных возможностей кости, с сохранением прогнозируемого рельефа и объема реконструкции.

Разработанный многокомпонентный аугментат будет внедрён в практическую медицину для пациентов амбулаторного и стационарного профиля, а именно: в челюстно-лицевой хирургии, в дентальной имплантологии, пластической хирургии, травматологии и ортопедии, что повысит качества жизни пациентов.

Предложенная нами модель для изучения физических свойств гранулированных костно-пластических материалов *in vitro* будет внедрена в научно-педагогические школы Российской Федерации, а именно для обучения студентов, ординаторов и аспирантов, так и для проведения мастер-классов для врачей.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Иванов С.Ю., Ямуркова Н.Ф., Мураев А.А. Устранение дефектов альвеолярной части нижней челюсти сэндвич-пластиком // *Стоматология*. — 2010. — 89(2). — С 42-47.
2. Clinical efficacy of grafting materials in alveolar ridge augmentation: A systematic review / Troeltzsch M., Troeltzsch E., Kauffmann P. et al. // *J Craniomaxillofac Surg*. — 2016; 44(10):1618-1629.
3. Новая морфометрическая номенклатура для оценки остеоинтеграции внутрикостных имплантатов / Волков А.В., Смбатян, Б.С., Назарян, Д.Н. и др. // *Современные технологии в медицине*. — 2018. — № 3 (10). С. — 7-13.
4. Comparative Outcomes of Block and Cancellous Iliac Bone Grafting in Older Unilateral Alveolar Cleft Patients / Zhou W., Pan Y., Tang Y. et al. // *Cleft Palate Craniofac J.*— 2019; 56(7):936-943.
5. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021666327 от 12.10.2021 «Программа для прогностического расчёта необходимого объёма гранулированного костно-пластического материала при устранении дефектов кости» / Рузанов Н.В., Слесарев О.В., Мальчикова Д.В. и др.
6. Bone regeneration using particulate grafts: an update/ Aloy-Prosper A., Maestre-Ferrin L., Penarrocha-Oltra D. et al. // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. — 2011; 16(2):210-214.
7. Слесарев О.В., Байриков И.М., Мальчикова Д.В., Платонов В.И., Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Грибкова О.В., Комарова М.В. Способ дегазации гранулированного остеокондуктивного костнопластического материала. Патент на изобретение 2758570 С1, 29.10.2021. Заявка № 2021100599 от 13.01.2021.
8. Слесарев О.В., Байриков И.М., Мальчикова Д.В., Комарова М.В., Постников М.А., Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Хайкин М.Б. Способ определения объёма остеогенного трансплантата при устранении врождённых и приобретённых дефектов кости сложной геометрической формы. Патент на изобретение 2754190 С1, 30.08.2021. Заявка № 2021100596 от 13.01.2021.
9. Хабаровска / В. И. Димаков, А. М. Абрамович, В. Е. Симако // *Здравоохранение Дальнего Востока*. — 2009. — № 3 (41). — С. 43—45.
10. Schilephake, H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction/H.Schilephake // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. — 2002. — № 5. — P. 469—484.

11. Tian, T., Zhang, T., Lin, Y. Vascularization in Craniofacial Bone Tissue Engineering. T.Tian, T.Zhang, Y. Lin // Journal of Dental Research. — 2018. — Vol. 97(9). — P. 969–976.
12. Wu, V., Helder, M., Bravenboer, N., Bruggenkate, C., Klein-Nulend, J. Bone Tissue Regeneration in the Oral and Maxillofacial Region: A Review on the Application of Stem Cells and New Strategies to Improve Vascularization / V. Wu, Ma. Helder, N. Bravenboer, C. Bruggenkate, J. Klein-Nulend // Hindawi Stem Cells International. — 2019. — P. 1–15.
13. Fernandez de Grado, G., Keller, L., Idoux-Gillet, Y. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management / G. Fernandez de Grado, L. Keller, Y. Idoux-Gillet // Journal of Tissue Engineering. — 2018. — № 9. — P. 1–18.
14. Carmeliet, P., Jain, R. Angiogenesis in cancer and other diseases / P. Carmeliet, R. Jain // Nature. — 2000. — № 407 (6801). — P. 249—257.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И РАЗРАБОТКА МЕР ПО ИХ МИНИМИЗАЦИИ

Организация: ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет»

Проектная команда: Махмудова О.А.¹

1. Аспирант 2-го года обучения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проекта заключается в проблеме экологической безопасности лекарственных средств. Выбросы фармацевтических отходов негативно влияют на экологию, так как очень часто неиспользованные или просроченные лекарственные средства (ЛС) утилизируются ненадлежащим образом. Целью проекта является изучение наличия потенциального риска загрязнения лекарственными средствами окружающей среды, оценка потенциальных рисков для здоровья от долгосрочного воздействия фармацевтических препаратов на низком уровне и разработать методы ограничения поступления лекарств в окружающую среду.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Использование лекарственных средств (далее — ЛС) во всем мире растет, в связи с этим ЛС необходимо использовать с осторожностью, поскольку они представляют потенциальную угрозу для создания многочисленных нежелательных последствий, которые могут быть связаны со здоровьем человека или окружающей средой. Опасные последствия могут возникнуть из-за неправильной утилизации неиспользованных ЛС и ЛС с истекшим сроком годности.

Основными потребителями лекарственных средств в мире являются США, Китай, Япония и другие развитые страны Европы. С каждым годом эти показатели стремительно растут. Множество исследований показывают, как увеличивается объем потребления антидепрессантов и ежегодный рост на территории Евросоюза составляет примерно 20%. Также отмечается высокий рост назначения антибактериальных, анальгетических, противодиабетических и противоэпилептических препаратов. Самыми востребованными на мировом фармацевтическом рынке считаются противоопухолевые и противовирусные препараты.

Потребление медикаментов в таких больших количествах не всегда связано с реальной необходимостью. По результатам исследований можно сделать вывод, что примерно 50% всех медикаментов назначается, реализуется и применяется нерациональным образом, многие пациенты не принимают лекарственные средства согласно рекомендациям врачей. Нередко лекарственные препараты, вопреки инструкциям по применению, принимаются не только для лечения, но и для профилактики заболеваний. Довольно часто пациенты самостоятельно приобретают безрецептурные препараты, витамины и биологически активные добавки к пище. По имеющимся данным до 50% приобретенных препаратов остаются неиспользованными и в результате утилизируются ненадлежащим образом. Проблема излишнего применения медикаментов обостряется тем, что зачастую назначение тех или иных препаратов стимулируется материальной заинтересованностью в этом медицинских и фармацевтических работников. Интернет и реклама лекарственных препаратов способствует

к необдуманному покупке, тем самым количество ненужных и просроченных препаратов в аптечках увеличивается. Таким образом нерациональное применение лекарственных средств, а также необоснованная полипрагмазия могут увеличить количество фармацевтических отходов.

Помимо вышеперечисленного, многие фармацевтические группы препаратов активно применяются не только в медицинской практике, но и в ветеринарии. К этим группам относятся антибактериальные препараты, используемые в ветеринарной практике для лечения и профилактики заболеваний, иногда и для набора массы животных. Самыми типичными стимуляторами роста являются препараты тетрациклинового ряда, которые считаются достаточно сильными антибиотиками. Чрезмерное и нерациональное применение тетрациклинов в силу их широкого спектра действия приводит к развитию устойчивости большинства микроорганизмов. Во многих странах фермеры имеют возможность приобрести антибиотики и гормональные препараты в зоомагазинах, где продается корм для животных. Ветеринаров вызывают лишь тогда, когда после приема антибиотиков животными возникают проблемы. Все это приводит к присутствию антибиотиков и других препаратов в мясе, молоке, что представляет потенциальную опасность для человечества. Проявляться это может в виде кожных аллергических реакций, тошноты, рвоты вплоть до развития анафилактического шока. Термическая обработка и замораживание не могут привести к инаktivации этих препаратов. Объем этой потенциальной проблемы не следует недооценивать. По данным зарубежных исследований зафиксированы различные последствия ненадлежащей утилизации ЛС. На сегодняшний день выявлены препараты из двух фармакологических групп, способных негативно влиять на окружающую среду это препараты из группы эстрогенов 17β -эстрадиол (E2), синтетический эстроген 17α -этинилэстрадиол (EE2) и нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) диклофенак. Имеются убедительные доказательства, подтверждающие феминизацию самцов рыб вследствие выброса воды из очистных сооружений в реки соединений, состоящих из 17β -эстрадиола и 17α -этинилэстрадиола. Эти препараты способны депонировать в жировой клетчатке животных и тем самым также могут попасть в пищевую цепь. Половые гормоны проявляют биологическую активность даже при низких концентрациях. 17β -эстрадиол (E2), синтетический эстроген 17α -этинилэстрадиол (EE2) входят в состав противозачаточных таблеток и заместительной гормональной терапии. Группой исследователей, поддерживаемой Королевским обществом, было спрогнозировано умеренное увеличение концентраций эстрогенов в водных путях Великобритании за период времени до 2050 года. Прогестерон приводит к увеличению доли самцов у рачков *Daphnia magna* S. Наличие в воде некоторых антидепрессантов изменяет поведение рыб и может повлиять на их выживание. Нежелательное влияние на природу оказывают также препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). В 2010г. в Индии было установлено снижение численности стервятников вследствие отравления диклофенаком. Результаты экспертизы показали, что в организм птиц диклофенак попал при поедании мертвых скотов, которые были подвергнуты лечению этим препаратом и погибали от почечной недостаточности. В настоящее время проводится большая работа по запрету продажи диклофенака для ветеринарного использования и содействию продаже безопасной для стервятников альтернативы. Следовательно, есть признаки того, что находящиеся под угрозой исчезновения популяции стервятников начинают восстанавливаться, хотя их численность остается очень низкой (менее 1% от предыдущих уровней) в Южной Азии. Тем не менее, остатки диклофенака и других потенциально токсичных НПВП все еще обнаруживаются в тканях мертвых стервятников. Это связано с особенностью метаболизма диклофенака в печени этих животных. Острая и хроническая токсичность диклофенака исследовались по отношению к пресноводным беспозвоночным: коловратка, ракообразные

(*D. Magna*, *Moina macroscopa*), двустворчатым моллюскам (*Dreissena polymorpha*) и т.д. Так, в концентрации 2,00 мг/л диклофенак при длительности воздействия 21 день вызывал гибель 50% (EC50) рачков *D. Magna* и способствовал значительному снижению яйценоскости при самых низких концентрациях воздействия 0,5 мг/л.

Многочисленные исследования показали существенные физиологические и неврологические изменения у рыб, подвергавшихся воздействию селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и других антидепрессантов. Изменения касались отклонения в поведении, например, отсутствие в избегании хищников, беспокойство, агрессию, существенные отклонения в развитии и физиологические нарушения, изменения в половом отборе, росте и количестве сперматозоидов, увеличение смертности. Длительное воздействие трициклических антидепрессантов (ТЦА) в водных объектах, а именно amitriptилина, нортриптилина и кломипрамина привело к значительному увеличению смертности, задержке развития, морфологическим аномалиям и патологическим изменениям в головном мозге, сердце и почках рыб из семейства карповых (*C. Carpio*). Следовательно, экологически значимые концентрации ТЦА могут нанести вред рыбам на ранних этапах их жизни.

Последние усовершенствования в аналитических технологиях позволили обнаруживать и количественно оценивать фармацевтические препараты в экологических матрицах, включая поверхностные воды и почву. А вот риск воздействия фармацевтического загрязнения на наземную экосистему менее изучен, чем на водную. Предложено изучение загрязнения окружающей среды с помощью перемещения диких птиц и млекопитающих. Учеными было предложено создание «мониторинга дикой природы» для того, чтобы отследить временные и пространственные изменения окружающей среды за счет воздействия лекарственных веществ. В настоящее время существует схема мониторинга хищных птиц.

Пути решения проблемы. Практика на протяжении всего жизненного цикла лекарственных препаратов, начиная от производства и заканчивая утилизацией способствует их выбросу в окружающую среду, что может привести к различным нежелательным последствиям. И чтобы свести к минимуму потенциальные опасности, среди населения должны быть адекватные знания и практика в отношении безопасной утилизации неиспользованных и просроченных ЛС. Отсутствие знаний о безопасной утилизации лекарственных веществ может вызвать серьезные последствия, описанные выше и такие как загрязнение окружающей среды, которое может вызвать непосредственную опасность для здоровья нынешнего населения и будущих поколений.

В Российской Федерации отсутствует возможность сдачи просроченных и неиспользуемых ЛС в специальные пункты, как это внедряется в практику и регулируется законодательством во многих других развитых странах. В рамках проекта запланирована организация отдельного сбора медикаментов. Ключевым в этой работе является заключение договора с утилизирующей компанией на предмет утилизации отходов класса «Г». Далее организация сбора просроченных и неиспользованных медикаментов в помещениях поликлиники и лечебно-диагностического корпуса Медико-санитарной части Казанского федерального университета (МСЧ КФУ). Сбор ЛС будет осуществляться с помощью установки контейнеров в холле зданий университета (например, холл поликлиники, лечебного корпуса, института). Необходима разработка стандартных операционных процедур (СОП) для корректного сбора и передачи ЛС утилизирующей компании. Провести качественный и количественный анализ собранных лекарственных средств для планирования дальнейших мероприятий по уменьшению экологического вреда. При сборе 1 кг и больше, контейнеры будут направлены в утилизирующую компанию для дальнейшей их утилизации согласно нормативным документам. На основании договора с компанией будет составлен акт приема-передачи отходом класса «Г».

Немаловажную роль играет информирование потребителей ЛС о функционировании акции (посредством социальных сетей университета, университетской клиники, по ТВ, информационные постеры). Также запланировано анкетирование медицинского персонала, студентов, пациентов для оценки отношения их к проблеме лекарственного загрязнения, с последующим предложением решения вопроса: где и как можно утилизировать. В рамках научной работы в период с 2019 года по 2021 год неоднократно были проведены анкетирования, целью которых является оценка отношения населения к проблеме рационального использования ЛС, надлежащей утилизации ЛС и желания потребителей ЛС сдавать неиспользованные/просроченные ЛС в специальные пункты сбора. В первом опросе приняли участие 287 респондентов, во втором — 159. Результаты показали, что около 93,5% (143) респондентов выбрасывают ЛС в мусорное ведро, 9 (5,9%) смывают в канализацию, а 4 (2,6%) респондентов собирают отдельно и сдают в специальные пункты. При этом 132 (86,3%) поддержали идею сдачи неиспользуемых и/или просроченных ЛС в специальные контейнеры, которые будут находиться в аптеках или поликлиниках и ответили, что целью такой инициативы является беспокойство об экологии. Также респонденты ответили, что в вопросе антибиотиков переживают за антибиотикорезистентность. Один из респондентов добавил, что часто ЛС проглатываются животными, что может навредить им.

Подводя итог, следует отметить, что потребителей ЛС интересует вопрос надлежащей утилизации ЛС, потребители хотели бы сдавать просроченные/неиспользуемые препараты в специальные пункты сбора, которые были бы доступны для любого желающего. В Европе такая практика уже существует. В медицинских учреждениях установлены специальные контейнеры для сдачи просроченных/неиспользуемых ЛС, также разработаны мобильные приложения для смартфонов, с помощью которых можно найти ближайшие пункты сбора или связаться с организациями, занимающимися утилизацией ЛС.

В июле 2021 года нами были исследованы пробы воды на наличие остаточных концентраций лекарственных веществ, общее число порций — девять, которые были взяты из трех источников акватории г. Казань: первая проба — оз. Нижний Кабан, Казань, Респ. Татарстан, 55.773759, 49.126195, источник второй пробы — р. Казанка, Казань, Респ. Татарстан, 55.819405, 49.166073, источник третьей пробы — р. Волга, Казань, Респ. Татарстан, 55.787879, 49.090653. Сбор проб проводился в июне 2021 года. Наличие амитриптилина определяли с помощью амперометрического иммуносенсора на основе печатных графитовых электродов, модифицированных оксидом графена в аминапроизводном на платформе полиэфирополиола второго поколения в сочетании с кластерами рения, который был разработан в аналитической лаборатории («Лаборатория проточных методов анализа и иммунобиокатализа»), руководитель: проф., д.х.н. Медянцева Э.П.). В амперометрическом иммуносенсоре регистрация аналитического сигнала осуществлялась дифференциальной импульсной вольтамперометрией в диапазоне потенциалов от 0 до 1000 мВ при скорости сканирования 10 мВ/с. Аналитические возможности амперометрического иммуносенсора для определения амитриптилина показали, что область рабочих концентраций изменяется в диапазоне от 1×10^{-10} до 1×10^{-5} моль/л, нижняя граница определяемых концентраций на уровне 4×10^{-11} моль/л. Правильность полученных результатов подтверждена сопоставлением электрохимического метода (амперометрический иммуносенсор) с оптическим методом (ПФИА). При анализе проб воды из объектов окружающей среды на содержание трициклического антидепрессанта амитриптилина было установлено его наличие в концентрации на уровне $(2-5) \times 10^{-9}$ моль/л (0.5–1.4 нг/мл) во всех пробах. Погрешность определения не превышает 0.049.

Заключение. Нерациональное чрезмерное использование лекарственных средств приводит к увеличению риска экологического ущерба от лекарственных средств. Имеющиеся научные данные показывают на наличие экологических рисков связанного с производством,

употреблением и неправильной утилизацией лекарственных средств. На территории РФ нет единого нормативного документа, регулирующего лекарственное загрязнение окружающей среды и недостаточно данных по мониторингу содержанием лекарственных веществ в окружающей среде и оценке экологического риска от потребления и производства лекарственных средств. По результатам опроса, установлено, что основным способом избавления от просроченные/неиспользованные ЛС у потребителей является смыв в канализацию или в мусорное ведро вместе с другим бытовым мусором, что безусловно способствуют увеличению риска попадания остатков ЛС в сточные воды и затем, в итоге, в окружающую среду. Ожидаемой пользой от исследования является снижение попадание в окружающую среду лекарственных веществ с помощью отдельного сбора лекарственных средств, способных оказывать негативное воздействие на экологию и здоровье людей. Разработка единых стандартных операционных процедур (СОП) для корректного сбора и передачи ЛС утилизирующей компании. Долгосрочной перспективой от проведения проекта является возможность освещения результатов проекта на различных научных конференциях, конгрессах, форумах, а также дальнейшее внедрение отдельного сбора и утилизации повсеместно и регулирование проекта на государственном уровне. В выводы нужно вписать о необходимости забор новых проб воды на наличие ЛС с целью оценки реального риска лекарственного загрязнения на территории РФ и в дальнейшем построения интерактивной карты наличия остатков ЛС в окружающей среде.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Boxall AB. The environmental side effects of medication. *EMBO Rep.* 2004 Dec;5(12):1110-6. doi: 10.1038/sj.embor.7400307. PMID: 15577922; PMCID: PMC1299201.
2. Kelly F, McMillan S, Spinks J, Bettington E, Wheeler AJ. 'You don't throw these things out.' an exploration of medicines retention and disposal practices in Australian homes. *BMC Public Health.* 2018 Aug 17;18(1):1026. doi: 10.1186/s12889-018-5753-6. PMID: 30119656; PMCID: PMC6098630.
3. Barnett-Itzhaki Z, Berman T, Grotto I, Schwartzberg E. Household medical waste disposal policy in Israel. *Isr J Health Policy Res.* 2016 Oct 10;5:48. doi: 10.1186/s13584-016-0108-1. PMID: 27766144; PMCID: PMC5057219
4. Alnahas, F.; Yeboah, P.; Fliedel, L.; Abdin, A.Y.; Alhareth, K. Expired Medication: Societal, Regulatory and Ethical Aspects of a Wasted Opportunity. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 787. <https://doi.org/10.3390/ijerph17030787>
5. Chetley, Andrew. and Health Action International. *Problem drugs / Andrew Chetley Stirling Books Old Noarlunga, S. Aust* 1996
6. Arnold KE, Boxall AB, Brown AR, Cuthbert RJ, Gaw S, Hutchinson TH, Jobling S, Madden JC, Metcalfe CD, Naidoo V, Shore RF, Smits JE, Taggart MA, Thompson HM. Assessing the exposure risk and impacts of pharmaceuticals in the environment on individuals and ecosystems. *Biol Lett.* 2013 Jun 26;9(4):20130492. doi: 10.1098/rsbl.2013.0492. PMID: 23804293; PMCID: PMC3730660.]
7. Svigruha R, Fodor I, Györi J, Schmidt J, Padisák J, Pirger Z. Effects of chronic sublethal progesterone exposure on development, reproduction, and detoxification system of water flea, *Daphnia magna*. *Sci Total Environ.* 2021 Aug 25; 784:147113. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.147113. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33892323.
8. Arnnok P, Singh RR, Burakham R, Pérez-Fuentetaja A, Aga DS. Selective Uptake and Bioaccumulation of Antidepressants in Fish from Effluent-Impacted Niagara River. *Envi-*

- ron Sci Technol. 2017 Sep 19;51(18):10652-10662. doi: 10.1021/acs.est.7b02912. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28813145.
9. Boxall AB. The environmental side effects of medication. *EMBO Rep.* 2004 Dec;5(12):1110-6. doi: 10.1038/sj.embor.7400307. PMID: 15577922; PMCID: PMC1299201.
 10. Parolini M. Toxicity of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates: A review. *Sci Total Environ.* 2020 Oct 20; 740:140043. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140043. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32559537
 11. Sehonova P, Plhalova L, Blahova J, Doubkova V, Marsalek P, Prokes M, Tichy F, Skladana M, Fiorino E, Mikula P, Vecerek V, Faggio C, Svobodova Z. Effects of selected tricyclic antidepressants on early-life stages of common carp (*Cyprinus carpio*). *Chemosphere.* 2017 Oct; 185:1072-1080. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.07.092. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28764131.
 12. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью / А. П. Баранов, А. В. Струтынский, О. Ш. Ойроткинова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2017. — Т. 22, № 1. — С. 128-135. — DOI 10.15829/1560-4071-2017-1-128-135. — EDN XRMCQT
 13. М. Баренбойм, М. А. Чиганова, И. В. Березовская ОСОБЕННОСТИ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ КОМПОНЕНТАМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ // Водное хозяйство России. — 2014. — №3. — С. 131-141.
 14. О. А. Махмудова, В. Н. Хазиахметова, Э. П. Медянцева, М. А. Зиганшин, Д. В. Бруницын, Э. Р. Газизуллина, А. Р. Мустафина, С. В. Федоренко, Ю. Г. Елистратова ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ВОДНЫХ ОБЪЕКТАХ И ОЦЕНКА ИХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ // «Биосистемы: организация, поведение, управление»: 75-я Всероссийская с международным участием школа-конференция молодых ученых. — Нижний Новгород: 2022 г. — С. 148.
 15. Ушаков, И. Б. Рискометрия в медико-биологических исследованиях / И. Б. Ушаков, П. С. Турзин, Б. И. Давыдов // Гигиена и санитария. — 2002. — № 6. — С. 16-18. — EDN LQEXQS.

БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛЕТОЧНЫЙ ПРОДУКТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМБАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Организация: ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия Глаза»
им. Акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «ПИМУ»
Минздрава России, ООО Исследовательский центр «Биомодель»**

Проектная команда: Михайлова В.И.¹, Понятовская А.П.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуальной проблемой офтальмологии является лечение больных с лимбальной недостаточностью (ЛН) — патологическим состоянием, характеризующимся потерей лимбальных стволовых клеток в силу воздействия различных факторов. Это состояние проявляется прогрессирующим помутнением и дефектами роговицы, формированием конъюнктивального паннуса, ростом новообразованных сосудов и ведет к снижению зрения вплоть до слепоты.

Распространенность ЛН до сих пор точно не известна. В ходе однолетнего исследования по определению частоты тяжелой ЛН в Австралии и Новой Зеландии (население примерно 23 миллиона и 4,5 миллиона, соответственно), были зарегистрированы 14 подтвержденных случаев; соотношение мужчин и женщин составляло 6:7, средний возраст на момент постановки диагноза составлял 51 ± 23 (диапазон от 24 до 87) год. (1) По оценкам, в Индии около 1,5 миллиона человек (население около 1,3 миллиарда; ~ 0,115%) страдают от ЛН. (2) Во всем мире распространенность ЛН оценивается от 1 до 9 случаев на 100 000 человек. (3)

Для лечения ЛН существуют различные хирургические процедуры, восстанавливающие пул ЛЭСК, однако, к настоящему времени не выработана общепринятая тактика лечения пациентов с ЛН вследствие неоднородности популяции пациентов, недостаточности данных, используемых в клинических исследованиях, различных периодов наблюдения. Трансплантация культивированных стволовых клеток имеет потенциал развития при лечении ЛН вследствие выбора различных видов скаффолдов, использовании альтернативных источников стволовых клеток, развития генной терапии.

Разрабатываемый нами биомедицинский клеточный продукт (БМКП) для лечения лимбальной недостаточности предназначен для лечения заболеваний глаза, вызванных недостаточностью лимбальных стволовых клеток. БМКП направлен на задачу восполнения пула лимбальных стволовых клеток при лимбальной недостаточности. В настоящее время в России нет ни одного зарегистрированного БМКП и ни одной площадки, получившей лицензию на производство такого вида продуктов. Импортные аналоги не имеют регистрации в РФ.

ЦЕЛЬ

Разработка нового подхода к культивированию ЛЭСК, а также отработка метода трансплантации культивированных ЛЭСК с применением матрикса из фибринового клея и защитным покрытием контактной линзой, создающей условия для лучшего приживления пересаженного материала.

Идеей проекта является разработка клеточного продукта для лечения заболеваний глаза, вызванных недостаточностью ЛЭСК. При этих заболеваниях возникают эрозии, склерозирование, помутнение роговицы и потеря зрения. Пересадка роговицы без восполнения пула стволовых клеток имеет временный эффект и высокую частоту неблагоприятных исходов. Поэтому данная проблема является остро актуальной для современной офтальмологии. Предполагается создать культуру лимбальных эпителиальных стволовых клеток аутологичных пациенту или аллогенных. В качестве носителя предполагается использовать биорезорбируемый фибриновый клей с фиксацией трансплантата контактной линзой. Пересадку можно проводить повторно или дополнить капельным введением клеток. Таким образом можно восполнить недостаток стволовых клеток и предотвратить прогрессирование лимбальной недостаточности. Для вывода на рынок продукта необходимо проведение НИОКР для подтверждения концепции, доклинических и клинических исследований.

Для доказательства концепции — безопасности и эффективности метода лечения — проведена серия доклинических исследований на выборке лабораторных животных с созданием опытной и контрольной группы. Создана модель лимбальной недостаточности с использованием ожога щелочью и механического удаления лимба. Изготовлен биомедицинский клеточный продукт в виде трансплантата ЛЭСК на фибриновом клее с фиксацией контактной линзой, а также дополнительный продукт в виде глазных капель, содержащих ЛЭСК. Для оценки результатов проводили офтальмологический осмотр с фотофиксацией, осмотр на щелевой лампе с использованием окрашивания флюоресцеином, применение импрессионной цитологии с окрашиванием на бокаловидные клетки и специфические маркеры, применение оптической когерентной томографии и конфокальной микроскопии. Планируется изучение методов изолирования ЛЭСК из клеточной культуры для получения чистой линии и уточнение степени их иммуногенности и возможности применения аллогенной трансплантации ЛЭСК. Это позволило бы значительно упростить процедуру создания биомедицинского клеточного продукта. Для решения этой задачи планируется проведение иммуноцитохимического фенотипирования клеточных культур, а также применение клеточного сортера. Данный подход является наиболее современным и актуальным решением, так как предполагает создание унифицированного клеточного продукта, не требующего забора клеточного материала у каждого пациента.

ФОРМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

1. Разработка протокола забора и культивирования ЛЭСК.

Для хранения и транспортировки лимбальной ткани использовались условия пониженной до -4 — 6 градусов Цельсия (холодильник или переносной контейнер с хладоэлементами) и стерильная среда Борзенка-Мороз, известная в офтальмологии как среда для хранения донорской роговицы. Установлено, что при указанных условиях жизнеспособность забранной ткани, как и жизнеспособность культур клеток, сохранялась не менее 7 дней.

Для культивирования клеток мы применяем метод эксплантов (4), который был выбран основным. Ткань лимба помещается в пластиковые чашки Петри диаметром 60 мм в ростовой среде Dulbecco's modified Eagle's medium/Ham's F12 DMEM-F12 (Invitrogen) с 10% фетальной бычьей сывороткой FBS (ПанЭко) и антибиотиком — гентамицин (КРКА) — 50 мкг/мл. Клетки культивируют при 35,5°C и 5% CO₂ в инкубаторе MCO-18A1C (Sanyo). Смена 1 мл среды производится каждые 3 дня. Клетки прикрепляются к пластику и активно пролиферируют. Для пассирования клетки монослоя обрабатывают 0,25% раствором трипсина (Invitrogen) в течение 10 минут, центрифугируют 5 минут при 1000 оборотов/мину-

ту. Осадок ресуспендируют в ростовой среде и пересаживают на носитель. Одновременно с культивированием клеток начинают подготовку носителя.

При культивировании лимбальной ткани наблюдается типичная динамика роста. В 1-е сутки первичная культура представлена тканевым биоптатом лимба. На 2–5 сутки культивирования ткань лимба прикрепляется к пластику и в нижней части биоптата клетки, разнородные по фенотипическому составу, активно пролиферируют. Разрастаясь, культура закрывала бóльшую часть дна чашки Петри однородным монослоем в виде тонкой пленки, видимой невооруженным глазом. Установлено 3 различных типа клеток в разные периоды роста культуры. В ближайшем после начала культивирования периоде (около 1–2 месяцев) культура представлена округлыми клетками, формирующими монослой вокруг экспланта с четкой границей распространения. В более отдаленном периоде фиксировалось появление фибробластоподобных клеток, характеризующихся значительной скоростью роста и занимающих всю оставшуюся часть чашки. Наблюдалась также клеточные элементы, формирующие сфероиды на границе указанных типов клеток.

2. Верификация наличия ЛЭСК в культивированном материале иммуноцитохимическим и иммунофлюоресцентным маркированием

Протокол иммуноцитологического окрашивания культур для их фенотипирования включал в себя фиксацию клеток, предварительно пересаженных на покровные стекла, 4% параформальдегидом в течение 15 минут; блокирование неспецифического связывания антител и пермеабиллизацию клеточных мембран раствором 2% BSA и 0,2 % Triton X-100 (Sigma Aldrich) в PBS в течение 20 минут; аппликацию первичных мышинных моноклональных антител к цитокератину 19 (Invitrogen, MA5-12663, 1:100), цитокератину 3 (Invitrogen, MA1-5763, 1:300), белку ABCB5 (Abcam, ab140667, 1:300), либо p63 (Abcam, ab735, 1:100) в растворе 1% BSA в PBS на ночь при 4°C; визуализацию комплекса с антителами с использованием системы детекции UltraVision Quanto (Lab Vision Corporation) и ее протокола, либо вторичных козых анти-мышинных антител с флюоресцентными зондами Goat Anti-Mouse IgG H&L — Alexa Fluor® 488 (Thermo Fisher, A-11001) на час при комнатной температуре в растворе 1% BSA в PBS. В случае пероксидазной методики ядра клеток дополнительно докрашивались 5 минут раствором гематоксилина, в случае флуоресцентного окрашивания использовалась среда для закрепления препаратов Fluoroshield Mounting Meium с DAPI (Abcam, Ab104139). Регистрацию изображений окрашенных препаратов проводили с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа LSM 880 (Zeiss, Германия). Для регистрации светового изображения применяли ртутную лампу HBO 100. Флуоресценция AlexaFluor488 возбуждалась излучением гелий-неонового лазера 488 нм, выделялась светофильтром 490 — 565 нм, для DAPI — флуоресценция возбуждалась аргоновым ультрафиолетовым лазером 405 нм, выделялась светофильтром 415 — 474 нм.

Проведены дополнительные исследования отпечатков роговицы с помощью импрессионной цитологии, которая предполагала тот же протокол, с различием в способе фиксации ткани (70% этанолом). Проведено окрашивание полученного материала на наличие бокаловидных клеток и на маркеры, применяемые для окрашивания клеточных культур (антителами к цитокератин 19, цитокератину 3, белку ABCB5, p63).

Иммуноцитохимическое исследование клеточной культуры на каждом из этапов показало наличие всех используемых маркеров цитокератин 3, цитокератин 19, p63, ABCB5 на каждом из перечисленных этапов с преобладанием p63, ABCB5 позитивных клеток во всех культурах и относительным преобладанием этих 2 маркеров на ранних сроках культивирования по сравнению с поздними. Таким образом, показана фенотипическая неоднородность

культуры клеток лимба и необходимость выделения лимбальных эпителиальных стволовых клеток и оптимальных сроков культивирования для изготовления трансплантата.

3. Трансплантация культивированных ЛЭСК на скаффолде из фибринового клея с использованием мягкой контактной линзы.

Носитель формируют в виде прозрачной пленки из биорезорбируемого клея «Ивисел» (Johnson & Johnson) из 2х компонентов — фибриногена и тромбина, которые смешивают в специальном шприце фабричного производства, прилагающемся в комплекте. В стерильных условиях клей наносят на мягкую контактную линзу, плотно прилегающую к дну лунки культурального планшета с диаметром 15,4 мм. Толщина слоя наносимого клея должна быть не менее 2 — 5 мм, что позволяет создать устойчивую эластичную структуру, не растворяющуюся в условиях культивирования на ее поверхности клеток в течение времени, достаточного для подготовки культуры к трансплантации (5-7 суток). Для защиты от инфицирования полученную подложку выдерживают под ультрафиолетовым излучением и промывали раствором хэнкса (ПанЭко) с антибиотиком — гентамицин (КРКА) — 100 мкг/мл.

4. Оценка морфологических и клинических изменений после проведения трансплантации культивированных лимбальных клеток.

Оценку изменения роговичной поверхности проводят методом фоторегистрации, осмотра на щелевой лампе, пробы с флуоресцеином, а также проведением импрессионной цитологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если сравнивать с лабораториями, занимающимися на данном этапе разработкой биомедицинского клеточного продукта для лечения лимбальной недостаточности российского или зарубежного происхождения, то неоспоримыми преимуществами создаваемого нами продукта будут являться:

- простота изготовления клеточной культуры благодаря разработанному методу культивирования — метод эксплантов
- простота изготовления носителя для клеток, практически не требующая каких-либо дополнительных действий или реактивов.
- применение фибринового клея фабричного производства также безопасно с точки зрения контаминации инфекционными агентами, которая может произойти при использовании биологических объектов.
- биорезорбируемость носителя в оптимальные для приживания клеток сроки является преимуществом по сравнению с нерезорбируемыми объектами -прозрачность носителя позволяет отслеживать приживляемость клеток на его поверхности и проводить их качественный и количественный анализ -возможность фиксации трансплантата на поверхности глаза только лишь применением контактной линзы благодаря его тонкости и эластичности позволяет проводить эту процедуру рутинно вне медицинского учреждения и неоднократно.

Конечными потребителями продукта будут пациенты офтальмологических клиник, имеющие заболевания, вызванные лимбальной недостаточностью и медицинские организации, которые могут закупать указанный продукт в рамках бюджетного финансирования лечения. Учитывая отсутствие предприятий, выпускающих схожую продукцию, сегмент рынка не насыщен и при условии выхода на рынок в ближайшее время, можно стать единственными продавцами данной продукции. Хотя в перспективе направление биомедицинских клеточ-

ных продуктов вероятно начнет воплощение в жизнь в недалеком будущем, это говорит о появлении сильных конкурентов и повышении степени насыщения рынка. Очевидно, что успех в занятии своего сегмента рынка и закреплении на нем будет зависеть от скорости и успешности выполнения НИОКР, получения разрешения на реализацию продукта и переходе к первым продажам.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Bobba, S., Di Girolamo, N., Mills, R., Daniell, M., Chan, E., Harkin, D. G., Cronin, B. G., Crawford, G., McGhee, C., and Watson, S. (2017) Nature and incidence of severe limbal stem cell deficiency in Australia and New Zealand. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 45: 174– 181. doi: 10.1111/ceo.12813.
2. Sehic A, Utheim ØA, Ommundsen K, Utheim TP. Pre-Clinical Cell-Based Therapy for Limbal Stem Cell Deficiency. *J Funct Biomater*. 2015 Aug 28;6(3):863-88. doi: 10.3390/jfb6030863. PMID: 26343740; PMCID: PMC4598682.
3. (In The portal for rare diseases and orphan drugs- Limbal stem cell deficiency. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=171673)
4. Ponyatovskaya A.P., Korotchenko S.A., Davydenko D.V., Yudintsev A.V., Mikhailova V.I., Shipunov A.A., Nikolaev I.A., Pozdeeva N.A., Bat'kov E.N., Mukhina I.V. Transplant of limbal epithelial stem cells on bioresorbable scaffold. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(4): 44–50, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.4.05>

НОВАЯ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ТАРГЕТНОЙ НАНОИМПРЕГНАЦИИ И ГАЛЬВАНОФОРЕТИЧЕСКОГО ОЧИЩЕНИЯ ДЕНТИНА КОРНЯ ЗУБА

Организация: ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

Проектная команда: Моисеев Д.А.¹, Румянцев В.А.²

1. Ассистент кафедры пародонтологии

2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пародонтологии

ВВЕДЕНИЕ

Традиционная эндодонтия представляет зуб, как макроструктурный орган, в корне которого имеется один макроканал, в лучшем случае — дополнительные каналы и апикальная дельта. Поэтому методы лечения направлены на достижимую деконтаминацию системы корневых каналов (СКК) и их obturацию пломбировочным материалом. На эту технологию рассчитана индустрия производства во всем мире эндодонтических инструментов, микромоторов, пломбировочных материалов, систем ирригации и obturации СКК. Стремление производителей модернизировать лечение и улучшить его результаты выражается в появлении нового инструментария: вращающихся никель-титановых профайлов и протейперов, реципрокных инструментов, самоадаптирующихся файлов, меняющих свою форму в зависимости от формы макроканала, эндодонтических микроскопов. Вся эта дорогостоящая техника лишь в малой степени влияет на качество эндодонтического лечения.

Диаметр дентинных трубочек (ДТ) корня зуба колеблется от 500 до 800 нм, поэтому они могут являться резервуарами для обитания микроорганизмов. Этот факт подтвержден открытием академика В.К. Леонтьева (2011) феномена формирования очагов персистирующей инфекции при пульпите в дентине корней зубов, а также участков локальной микробной деминерализации дентина. Для кардинального решения проблемы повышения качества эндодонтического лечения требуется пересмотр парадигмы и признание того факта, что зуб является сложным наноструктурированным органом.

Впервые технология наноимпрегнации СКК зубов обоснована немецкими профессором А. Кнаррвост (1995) и внедрена им под названием «депофорез». Реализация метода «депофореза» предполагает проведение дозированного электро- и ионофореза ионов комплексного соединения, получаемого с помощью нанотехнологии — гидроксида меди-кальция (ГМК, Купрала®). При этом применяют специальный прибор для «депофореза», стоимостью около 1300 евро. Методика «депофореза» сертифицирована и рекомендована Стоматологической ассоциацией России в качестве метода лечения осложненного кариеса.

На основе метода «депофореза» нами разрабатывается более совершенный метод наноимпрегнации СКК зубов ГМК с помощью гальванофореза. При этом используются специальные устройства — гальванические штифты, являющиеся длительным источником гальванического тока напряжением около 0,3 в. Такой штифт вводится в СКК зуба, предварительно заполненный Купралом, и оставляется в зубе под временной пломбой на срок от 1 суток до недель или месяцев (в зависимости от заболевания и патологических изменений в области периодонта). Под влиянием гальванического тока происходит равномерная и качественная импрегнация разветвленной СКК и ДТ наночастицами лекарственного вещества

(50 нм), оказывающим длительное бактерицидное и герметизирующее действие. По истечении срока лечения штифт вынимается, и корневые каналы пломбируются традиционно.

Использование метода наноимпрегнации позволяет практически полностью исключить развитие осложнений при эндодонтическом лечении зубов и повысить его эффективность до 90 — 95%. Использование метода не требует в дальнейшем качественного пломбирования КК, а также использования дорогостоящего прибора для «депофореза».

Разрабатываемый нами метод управляемой (таргетной) наноимпрегнации дентина корня зуба с помощью гальванофореза Купрала требует детального изучения и определения параметров гальванофореза и наноимпрегнации, а также разработки и усовершенствования устройств для осуществления этих процессов в зубах.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка опытного образца устройства для проведения эндодонтической таргетной наноимпрегнации твердых тканей зубов на основе клинического исследования.

Для реализации данной цели была поставлена следующая задача:

В клиническом исследовании определить эффективность использования метода таргетной наноимпрегнации при лечении хронического апикального периодонтита (ХАП), разработать алгоритм такого лечения в зависимости от разных клинических ситуаций.

В результате исследований впервые были выявлены закономерности проникновения и распределения наночастиц лекарственного препарата в корневой системе зуба, зависимость этих процессов от длительности гальванофореза, степени проходимости корневых каналов, особенностей ранее проведенного эндодонтического лечения. На основе этих фактов обоснован алгоритм таргетной эндодонтической наноимпрегнации тканей зубов.

МЕТОДЫ ПРОВЕДЕНИЯ РАБОТЫ

Клиническое исследование по изучению параметров таргетной наноимпрегнации дентина корней зубов при лечении хронического апикального периодонтита (ХАП) было проведено с участием 66 пациентов, среди которых было 23 мужчины и 43 женщины.

Распределение больных по возрасту проводили соответственно классификации Н.Ф. Данилевского (1984), учитывающей возрастные особенности анатомо-функционального состояния зубов и тканей периодонта.

Всех больных произвольно разделили на две группы: основную группу и группу сравнения. В основной группе преобладали пациенты в возрасте от 22 до 35 лет, а в группе сравнения — от 36 до 50 лет.

У всех пациентов был диагностирован апикальный периодонтит, преимущественно хронического течения. В основной группе для эндодонтического лечения периодонтита применяли метод наноимпрегнации Купралом с помощью гальванофореза, а в группе сравнения использовали только традиционные методы лечения. Среди последних были: в случаях хорошо проходимых корневых каналов или расширенных на всю длину — временное пломбирование канала препаратами на основе гидроксида кальция с последующей заменой на постоянную корневую пломбу, а в случаях непроходимых (или не пройденных) каналов — резорцин-формалиновый метод.

В основной группе пациентов было вылечено 50 зубов, в группе сравнения — 42 зуба. Таким образом, всего было вылечено 92 зуба с диагнозом «апикальный периодонтит». Как следует из таблицы 1, наибольшее число вылеченных зубов пришлось на деструктивные формы хронического апикального периодонтита (45 зубов / 90% в основной и 36 зубов / 85,7% — в группе сравнения).

Причем у большинства зубов очаг деструкции в костной ткани имел размеры до 5 мм. Гранулирующая форма периодонтита была диагностирована в области 28 зубов (56%) основной и в области 13 зубов (31%) группы сравнения. Небольшое число вылеченных зубов имели фиброзную форму периодонтита (5 зубов — в основной и 6 — в группе сравнения). С обострением хронического апикального периодонтита было вылечено 4 зуба в основной и 4 зуба в группе сравнения.

Таблица 1. — Распределение вылеченных зубов в группах пациентов по диагнозу (абс. %)

Группы пациентов	Формы хронического апикального периодонтита			Всего зубов/100%
	Фиброзная	Деструктивные (размер очага деструкции, мм)		
		<5	>5	
Основная	5 (10%)	29 (58%)	16 (32%)	50
Сравнения	6 (14,3%)	20 (47,6%)	16 (38,1%)	42
Всего	11 (12%)	49 (53,3%)	32 (34,7%)	92

Комплексное обследование больных состояло из основных (опрос, сбор анамнеза, осмотр) и дополнительных (электроодонтодиагностика, рентгенография, апекслокация) методов исследования. Наблюдения проводили до лечения, в ходе него, а также через 3, 6 месяцев, 1, 2 и 3 года.

На этапах лечения определяли число и степень проходимости корневых каналов, их изогнутость и другие анатомические особенности. У зубов, ранее эндодонтически леченных, определяли качество предыдущей obturации корневых каналов и материал, которым был запломбирован корневой канал (резорцин-формалиновая паста, цемент, силер + гуттаперча).

Среди дополнительных методов исследования проводили рентгенологическое исследование и при необходимости — электроодонтодиагностику. Для оценки состояния апикального периодонта (в динамике), определения качества предыдущей obturации корневых каналов, выявления наличия в канале инородных тел, контроля рабочей длины (при необходимости, на этапах лечения и распломбировки корневых каналов) для каждого зуба делали внутриротовые («прицельные») снимки. Для получения снимков в одной и той же проекции использовали позиционер. При наличии свищевого хода в него вводили гуттаперчевый штифт и делали снимок для более точного определения «причинного зуба» или канала. При необходимости для оценки состояния костной ткани челюстей, тканей пародонта и всех имеющихся зубов больным проводили ортопантомографию. Внутриротовые периапикальные рентгенограммы изучали на негатоскопе с помощью лупы с использованием планиметрического метода. Планиметрическая линейка — специальная прозрачная пленка, на которую нанесена прямоугольная сетка с ячейками 1 см и 1 мм. Это позволило в квадратных миллиметрах оценивать размеры очага деструкции. Изменение размера очага деструкции оценивали в баллах.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ АПИКАЛЬНЫМ ПЕРИОДОНТИТОМ

Всех больных ставили в известность о целях работы, объясняли методику лечения и получали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Лечение апикального периодонтита во всех группах начинали после ознакомления с диагностическим рентгенологическим снимком и оценки по нему степени проходимости корневых каналов, качества предыдущей obturации, состояния периапикальных тканей.

Затем удаляли старую пломбу или проводили механическую и медикаментозную обработку кариозной полости. Создавали полость доступа. Проводили инструментальную обработку каналов по классической методике «Step Back» с использованием К- и Н- файлов или «Crown Down» — с использованием инструментов ProTaper и эндомотора VDW Silver Reciproc, Германия (рисунок 2). При распломбировке корневых каналов применяли методики «Crown Down» и «Step Down» с использованием К- и Н- файлов, а также ручных и машинных инструментов ProTaper, файлы RECIPROC. В зубах основной группы расширение корневых каналов производили ровно настолько, чтобы была возможность внести почти на всю длину канала пасту Купрала, используя каналонаполнитель № 25, то есть избегали значительного расширения канала (так как при этом электрический ток проходит через широкий корневой канал и в узких латеральных ответвлениях напряжение электрического поля падает). Для определения длины корневых каналов использовали апекслокатор «Raupex 6, VDW, Германия (рисунок 1).



Рисунок 1 — Апексолокатор Raupex 6, VDW (Германия)



Рисунок 2 — Эндомотор «Тсм ENDO»

В процессе обработки проводили ирригацию корневого канала 17% раствором ЭДТА («ЭндоЖи», «ВладМиВа»), 3% раствором гипохлорита натрия («Белодез», «ВладМиВа») с таким расчетом, чтобы общее время контакта препарата со стенкой корневого канала составляло не менее 20 — 30 мин. Затем в корневой канал ещё раз вносили «ЭндоЖи» — на

3 — 4 мин. Эти процедуры проводили для удаления «смазанного слоя» со стенок канала, что способствует открытию дентинных трубочек для облегчения и ускорения процесса проникновения в них лекарственного вещества. Также это способствует деконтаминации макроканала, улучшению адгезии и краевого прилегания эндогерметика.

После обработки корневого канала этими препаратами, его промывали дистиллированной водой с использованием ультразвука (1 мин.) и высушивали бумажными штифтами. Если зуб был ранее эндодонтически лечен, и канал не удавалось полностью распломбировать в первое посещение, то на его устье помещали ватный тампон с одним ипрепаратов: «Гуттасольв», «Резосольв» или «Эндосольв» (в зависимости от того, каким материалом был запломбирован канал) и ставилась временная пломба — на 5-7 суток. (В случае кальцифицированного и облитерированного корневого канала на устье помещали тампон, смоченный «ЭндоЖи».) Если в следующее посещение все-же не удавалось полностью распломбировать или пройти корневой канал, то попытки распломбировки и прохождения прекращали, и обрабатывали только проходимую часть канала. Дальнейшее лечение отличалось у пациентов основной группы и группы сравнения.

Основная группа. После обработки корневого канала, описанной выше, с помощью каналонаполнителя его заполняли пастой гидроксида меди-кальция (Купрал) фирмы «Humanchemie GmbH» (Германия) (рисунок 3). При необходимости к пасте добавляли дистиллированную воду до консистенции густой сметаны для верхних зубов и — жидкой для нижних. При жидкой консистенции пасты каплю материала с помощью гладилки помещали на устье канала и нагнетали внутрь с помощью каналонаполнителя. Количество вносимого в канал материала было небольшим (большое количество Купрала повышает сопротивление и снижает напряжение электрического поля в канале). Купрал распределяли по всей длине канала до физиологического сужения, которое не расширяли с целью предотвращения утечки через него тока и щелочного раздражения апикального периодонта. Затем в корневые каналы вводили гальванический штифт (рисунок 4), внутрикорневой электрод которого предварительно укорачивали в соответствии с длиной подготовленной части канала. Для хорошо проходимых корневых каналов штифт укорачивали так, чтобы его длина соответствовала 2/3 длины канала. Укорачивали гальванический штифт с помощью обычных ножниц.



Рисунок 3 — Купрал® (гидроксид меди-кальция и высокодисперсный гидроксид кальция), «Humanchemie GmbH» (Германия)

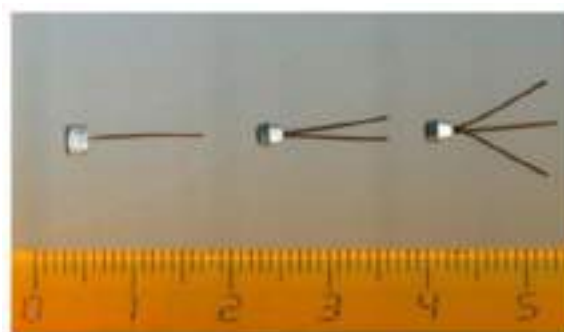


Рисунок 4 — Устройства для проведения наноимпрегнации дентина корня зуба методом

При лечении многокорневых зубов использовали разработанные нами устройства для проведения наноимпрегнации с несколькими внутрикорневыми частями (Патент РФ № 2241499). Такой штифт устанавливается сразу во все корневые каналы зуба.

Для создания оттока осмотически выделяющейся в просвет корневого канала жидкости и предупреждения повышения давления в полости зуба мы использовали дренаж, который изготавливали из толстой хлопчатобумажной нити. Кроме того, благодаря нити вокруг штифта создавалась жидкая среда, необходимая для функционирования гальванического элемента. Нить предварительно обматывали 1-2 раза вокруг штифта непосредственно под его головкой (внекорневой частью), а другой конец нити выводили за пределы временной пломбы. Временную пломбу ставили сначала из «Дентин-пасты», а затем через 3 — 7 дней после замены материала на свежую порцию ставили временную пломбу из стеклополиалкена-натного цемента — «Глассин рест» или «Ketac Molar».

Мы приглашали пациентов (если они имели возможность) на повторный прием через 2 недели, 1 и 2 месяца. Во время этих посещений мы снимали временную пломбу, удаляли гальванические штифты из корневых каналов, промывали каналы дистиллированной водой с ультразвуком, заполняли свежей порцией Купрала. Поверхность гальванического штифта подшлифовывали с помощью дисков и штифт вновь вводили в корневой канал, ставили новый дренаж и временную пломбу.

Через определенный срок (от 2 недель до 3 месяцев, в зависимости от рентгенологической динамики и возможностей пациента) гальванические штифты и Купрал из корневых каналов удаляли.

Группа сравнения. После обработки корневого канала, описанной выше, его заполняли препаратом на основе гидроксида кальция: «Metapasta» или «Calasept». Материал вносили в корневой канал при помощи каналонаполнителя. Затем ставили небольшую подкладку из материала: «Дентин — паста» или «Septorack» (с целью разграничения кислой среды стеклополиалкена-натного цемента и щелочной среды гидроксида кальция) и временную пломбу из стеклополиалкена-натного цемента: «Глассин Рест» или «Ketac Molar».

Лечение проводили в сроки до 2 недель. После чего гидроксид кальция удаляли из канала с помощью ультразвука и далее действовали так же, как в основной группе.

Ближайшие результаты лечения оценивали в течение 1 — 60 дней от его начала, а отдаленные — спустя 3 и 6 месяцев. При мониторинге клинического и рентгенологического состояния зубов, окружающих их тканей и местного статуса у больных мы пользовались понятиями «положительной» (+) и «отсутствием положительной» (-) клинической и рентгенологической динамики.

При этом под положительной динамикой клинических показателей мы понимали:

- отсутствие жалоб на зуб у пациента за период, прошедший с предыдущего посещения;
- отрицательную перкуторную реакцию, если сначала она была положительной;
- отсутствие припухлости, гиперемии и болезненности при пальпации десны в области проекции верхушки корня (значительное уменьшение вышеперечисленных симптомов, если они присутствовали ранее);
- отсутствие выделений из свищевого хода или его полное закрытие (если он был).

Под положительной рентгенологической динамикой понимали уменьшение или исчезновение очага деструкции в костной ткани.

Под отсутствием положительной динамики клинических показателей понимали наличие одного или нескольких из перечисленных симптомов. При рентгенологическом обследовании под этим термином понимали отсутствие каких-либо малейших положительных

изменений на рентгенограмме в апикальном периодонте или увеличение размеров очага деструкции костной ткани.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ результатов клинического исследования проводили в три этапа.

Целью первого этапа было сравнение эффективности лечения хронического апикального периодонтита традиционными методами и методом, предусматривающим предварительную наноимпрегнацию ГМК с помощью гальванофореза. Второй этап проводили с целью более детального изучения самой методики наноимпрегнации в аспекте влияния разных факторов (степень проходимости корневых каналов, первоначального размера очага воспалительной деструкции в периодонте, длительности наноимпрегнации), определения характера влияния этих факторов на эффективность лечения в совокупности с результатами экспериментальных исследований. Третий этап заключался в разработке алгоритма проведения таргетной наноимпрегнации с учетом конкретной клинической ситуации, то есть определения параметров лечения ХАП методом таргетной (управляемой) наноимпрегнации дентина корня зуба ГМК.

Нам удалось в течение 6 месяцев осуществить наблюдение за 66 пациентами, которым проводили лечение ХАП 92 зубов с предварительным использованием методики наноимпрегнации ГМК (50 зубов, основная группа) и при помощи только традиционных методов лечения с применением временного пломбирования КК препаратом «Metapasta» (в случае хорошо проходимых каналов, или резорцин-формалинового метода (в случаях частичной проходимости корневых каналов) (42 зуба, группа сравнения).

Субъективные и объективные данные, полученные в результате обследования больных на этапах лечения, непосредственно после него и в течение 1 — 2 месяцев от его начала оценивали как ближайшие результаты, а спустя 6 месяцев — как отдаленные.

Большинство всех больных предъявляли жалобы на болезненность при накусывании на соответствующий зуб: от незначительной до сильной и резкой, периодически возникающую припухлость на десне, наличие свища, неприятные ноющие ощущения в области зуба. Некоторые пациенты предъявляли жалобы только на разрушение коронки зуба или вообще ни на что не жаловались, а периодонтит был выявлен при рентгенологическом обследовании, проведенном по поводу лечения других зубов или пародонта. С обострением ХАП к нам обратились по 2 пациента, отнесенных в основную группу и группу сравнения, соответственно. Все эти больные жаловались на резкую боль при накусывании на зуб, дотрагивании до зуба языком, образование «припухлости» на десне.

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Ближайшие результаты лечения больных в обеих группах оценивали, преимущественно, по субъективным показателям. В основном, ориентировались на жалобы пациентов. В то же время оценивали и такие показатели, как реакция на перкуссию, наличие припухлости, свищевого хода на десне или в области проекции верхушки корня, наличие экссудации из корневых каналов.

На 1 — 3 сутки от начала лечения в области 16 зубов (32%) у пациентов основной группы и в области 18 зубов (43%) в группе сравнения мы не отмечали положительной клинической динамики. У 2 больных основной группы в области 2 зубов сохранялась сильная болезненность. Именно этим пациентам был поставлен диагноз «Обострение хронического

апикального гранулематозного периодонтита». В течение первых 2 суток от начала лечения болевой симптом исчез у обоих пациентов. Однако на третий день развилось обострение, сопровождающееся резкой болезненностью — самопроизвольной и при накусывании. Припухлости на десне, отека мягких тканей у этих больных мы не наблюдали. Экссудации из СКК обнаружено не было. Оба зуба были оставлены открытыми на 1 — 2 суток, был назначен препарат Нимесулид (1 пакетик 1 раза в день, при боли). В следующее посещение через 1 — 2 дня оба больных не предъявляли никаких жалоб. Лечение этих зубов методом наноимпрегнации было продолжено, зубная боль их больше не беспокоила (в течение 3 лет наблюдений). В основной группе пациентов остальные 14 зубов с отсутствием положительной клинической динамики в ближайшие сроки незначительно беспокоили своих владельцев, что выражалось в легкой болезненности при накусывании на зуб в первые 2 — 3 дня от начала лечения.

В группе сравнения из числа 18 зубов, в области которых мы не отмечали положительной клинической динамики, у 5 зубов мы также наблюдали обострение воспалительного процесса на второй день (изначально обострения не было), в области 6 зубов — довольно значительную болезненность при накусывании, которая сохранялась до 7 дней. В области остальных зубов пациенты испытывали незначительную болезненность при накусывании. Двум пациентам из группы сравнения, которые обратились с обострением периодонтита, в первое посещение был сделан разрез по переходной складке для оттока экссудата. Эти пациенты в повторные посещения жалоб не предъявляли.

Через две недели лечения число зубов, на которые больные предъявляли жалобы, уменьшилось: в основной группе — до 8 (16%), а в группе сравнения — до 10 зубов (24%), через 1 месяц, соответственно — до 4 и до 6 зубов, через 2 месяца — до 2 и 4 зубов.

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически достоверных различий между основной группой и группой сравнения, анализ ближайших результатов лечения показал, что предварительное использование наноимпрегнации ГМК выигрывает перед традиционными методами лечения по числу случаев более благоприятного клинического течения. Это выражается в более быстрой ликвидации болевого симптома, а также других клинических симптомов при наблюдении за больными на протяжении 2 месяцев.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Отдаленные результаты лечения мы оценивали спустя 6 месяцев. Пациенты основной группы не предъявляли жалоб в сроки обследования позднее 6 месяцев от начала лечения, а также в анамнезе у них не были выявлены какие-либо осложнения, связанные с проведенным эндодонтическим лечением. В группе сравнения через 6 месяцев число зубов без положительной клинической динамики увеличилось до 5. У всех этих зубов имелся хронический гранулематозный периодонтит. На рисунке 5 графически представлена динамика числа зубов без положительных клинических изменений в период наблюдений 2 года.

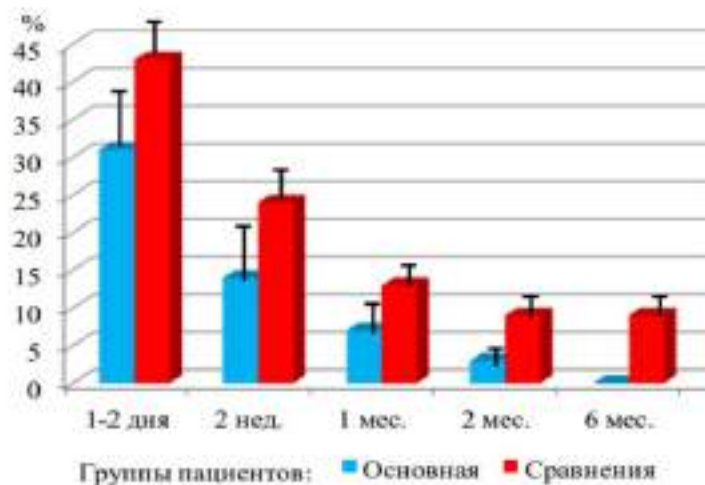


Рисунок 5 — Изменение числа зубов без положительной клинической динамики в отдаленные сроки наблюдения за больными двух групп

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СОСТОЯНИЯ ПЕРИАПИКАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ В ОБЛАСТИ ВЕРХУШЕК КОРНЕЙ ВЫЛЕЧЕННЫХ ЗУБОВ

Рентгенологический метод исследования позволяет получить наиболее репрезентативную информацию относительно эффективности лечения деструктивных форм апикального периодонтита. Поэтому, руководствуясь критериями, перечисленными ранее, мы проанализировали рентгенограммы вылеченных зубов с деструктивными формами ХАП у пациентов основной группы и группы сравнения в указанные сроки.

Через 6 месяцев в основной группе мы не наблюдали ни одного случая отрицательной рентгенологической динамики. В группе сравнения через 6 месяцев в области 6 зубов на рентгенограммах отсутствовали малейшие изменения в периапикальных тканях, а в области 4 зубов мы наблюдали увеличение размеров очагов деструкции. Таким образом, отрицательная рентгенологическая динамика наблюдалась в области 10 зубов (26,3%).

В группах зубов с положительной рентгенологической динамикой можно выделить 2 подгруппы:

- зубы с полным восстановлением периапикальных тканей;
- зубы с частичным восстановлением периапикальных тканей.

Таким образом, мы получили статистически достоверные результаты, свидетельствующие о том, что при лечении зубов с хорошо проходимыми корневыми каналами с применением наноимпрегнации ГМК в большем числе случаев (по сравнению с традиционными методами лечения) в отдаленные сроки наблюдения отмечается положительная рентгенологическая динамика или полное восстановление костной ткани, в среднем в 1,4 раза быстрее происходит уменьшение размеров периапикальных очагов деструкции.

Зубы с корневыми каналами, проходимыми до 2/3 длины. В основной группе было 16 зубов с корневыми каналами, проходимыми до 2/3 длины. Среди этих зубов во все отдаленные сроки мы не наблюдали ни одного случая отрицательной рентгенологической динамики. Распределение зубов с частичной и полной ликвидацией периапикальных очагов

деструкции показано в таблице 2. Два зуба, у которых мы наблюдали полное восстановление периапикальных тканей через 3 и 6 месяцев, лечили по поводу фиброзной формы ХАП.

В группе сравнения было всего 4 зуба с корневыми каналами, проходимыми до 2/3 их длины. Нам пришлось лечить эти зубы резорцин-формалиновым методом в связи с отказом пациентов от физиотерапевтических методов лечения. Несмотря на то, что незначительное число наблюдений не позволяет сравнивать результаты с результатами в основной группе, мы посчитали необходимым все же описать эти случаи в нашей работе. Все эти зубы имели периапикальные очаги деструкции размером до 5 мм. У 2 зубов мы не наблюдали на рентгенограммах никаких изменений — ни положительных, ни отрицательных. У 2 других зубов уже через 6 месяцев произошло незначительное увеличение размера очага деструкции костной ткани.

Таблица 2. — Результаты рентгенологической оценки лечения апикального периодонтита зубов с корневыми каналами, проходимыми до 2/3 длины, у пациентов основной группы (n = 16)

Степень восстановления периапикальных тканей	Сроки наблюдения	
	3 мес.	6 мес.
Частичная	14 (87,5%)	14 (87,5%)
Полная	2 (12,5%)	2 (12,5%)

Комплексный анализ влияния ряда факторов на эффективность лечения зубов методом таргетной наноимпрегнации.

Этот этап исследований мы провели с целью оценки силы влияния ряда факторов на эффективность лечения зубов с применением наноимпрегнации Купралом. Использовали многофакторный дисперсионный анализ.

В качестве факторов мы выбрали степень проходимости корневых каналов зубов (А), начальный размер очага деструкции костной ткани в периапикальной области (В) и длительность проведения эндодонтической наноимпрегнации (С). Выделили 3 степени проходимости корневых каналов: до 1/3 их длины (А1), до 2/3 (А2) и хорошо проходимые (3/3, А3). По размеру очага деструкции костной ткани в периапикальной области разделили все клинические случаи на те, где размер очага на рентгенограмме не превышал 5 мм (В1) и те, где он был больше 5 мм (В2). По длительности проведения эндодонтической наноимпрегнации Купралом ранжирование провели следующим образом: в течение 2 недель (С1), 1 месяца (С2), 2 месяцев (С3) и 3 месяцев (С4).

В качестве отклика использовали показатель уменьшения очага деструкции костной ткани в периапикальной области.

Результаты анализа приведены в таблице 2.3. Из нее следует, что из числа оцененных факторов наиболее значимым является фактор длительности проведения эндодонтической наноимпрегнации (С), который на 46,15% определяет эффективность лечения деструктивного периодонтита. На втором месте оказался фактор степени проходимости корневых каналов (А), определяющий успех лечения на 36,19%. Гораздо в меньшей степени на результат влияет размер очага деструкции костной ткани (С, 7,93%).

Таким образом, первые два фактора (степень проходимости корневых каналов и длительность наноимпрегнации) на 82,34% определяют успех лечения. Взаимодействие этих факторов также наиболее выражено (42,27%). Для оценки характера влияния факторов мы разделили все клинические случаи в основной группе на подгруппы.

Таблица 3. — Результаты многофакторного дисперсионного анализа по оценке влияния ряда факторов на эффективность эндодонтического лечения зубов с применением наноимпрегнации гидроксидом меди-кальция

Факторы и их взаимодействие	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средняя сумма квадратов (дисперсия)	Сила влияния факторов (%)	Вероятность (p)
A	2	19,542	8,3452	36,19	0,005
B	2	8,427	3,9326	7,93	0,05
C	2	17,478	13,1639	46,15	0,001
A — B	4	3,257	1,8932	6,69	0,05
A — C	4	12,357	5,5480	32,93	0,001
B — C	4	11,502	6,1207	42,27	0,05
A — B — C	8	7,426	4,5501	24,03	0,005
Ошибки	58	5,308	0,8701	-	-
«Полная» сумма квадратов	84	85,297	-	-	-

Представленные данные показывают, что, во-первых, с увеличением длительности наноимпрегнации увеличивается и эффект ликвидации очагов разряжения в периапикальной зоне зубов ($p < 0,05$). А во-вторых, что наиболее быстро уменьшение очагов деструкции костной ткани происходит в области тех зубов, где корневые каналы проходимы на 2/3 длины или хорошо проходимы, а при проходимости каналов до 1/3 показатель уменьшения очага деструкции костной ткани практически не меняется ($p < 0,05$).

Первоначальный размер очага деструкции костной ткани (в пределах до 1 см) по нашим данным не оказывает значительного влияния на рентгенологические показатели ($p > 0,05$).

Значительных различий в рентгенологической динамике между гранулирующей и гранулематозной формами ХАП мы не обнаружили.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Резюмируя результаты лечения и клинического наблюдения за больными, проведенного комплексного анализа влияния разных факторов на эффективность эндодонтической наноимпрегнации, можно констатировать следующее:
2. Предварительное использование наноимпрегнации ГМК выигрывает перед традиционным методом лечения по числу случаев более благоприятного клинического течения в ближайшие сроки наблюдения. При этом число случаев положительной клинической динамики при проведении наноимпрегнации превышает таковое без ее применения: на 1 — 3 сутки — на 12%, через 2 недели — на 8%, через 1 месяц — на 6% и через 2 месяца — на 10%.
3. В отдаленные сроки наблюдения число случаев отсутствия положительной клинической динамики при использовании наноимпрегнации меньше, чем без ее применения: спустя 6 месяцев — на 9%.
4. В отдаленные сроки наблюдения в области зубов с хорошо проходимыми или проходимыми до 2/3 длины корневыми каналами использование метода наноимпрегнации позволяет получать статистически достоверно большее число случаев полного и частичного восстановления костной ткани в периапикальной области в сравнении с традиционными методами лечения.

5. Использование наноимпрегнации в среднем в 1,4 раза ускоряет процесс восстановления костной ткани в области очагов деструкции.
6. Наибольшее влияние на эффективность лечения зубов оказывают такие факторы, как степень проходимости корневых каналов и длительность наноимпрегнации. Причем, наиболее благоприятными для лечения методом наноимпрегнации являются зубы с корневыми каналами, проходимыми на глубину 2/3 или более, но не до анатомической верхушки. На втором месте — зубы с хорошо проходимыми каналами, и наименее благоприятны в прогностическом плане зубы с корневыми каналами, проходимыми на глубину до 1/3.
7. Наиболее выраженный эффект наноимпрегнации наблюдается при ее длительности от 2 до 4 недель. Для лечения фиброзной формы апикального периодонтита достаточно 2-недельной длительности процедуры. Превышение месячной длительности процедуры слабо влияет на эффективность лечения. Однако лечение зубов, в которых ранее применяли резорцин-формалиновый метод, требует большей длительности наноимпрегнации (до 2 — 3 месяцев).
8. Размер очага костной деструкции в периапикальной области практически не влияет на эффективность лечения методом наноимпрегнации (исключая радикулярные кисты).
9. Область применения технологии таргетной наноимпрегнации и гальванофоретического очищения дентина корня зуба: широкая практическая стоматология.

Значимость работы: внедрение методов таргетной наноимпрегнации с использованием устройств для ее проведения в практику позволяет повысить эффективность эндодонтического лечения зубов с 10 — 20% до 90 — 95%, а также сохранять «безнадежные» с точки зрения традиционной эндодонтии зубы. Широкое внедрение методов позволит существенно (на 50 — 60%) повысить эффективность эндодонтического лечения зубов, полностью исключить повторное лечение, сохранять до 80% зубов, которые ранее удалялись. Следовательно, за счет этого снизится нагрузка на врачей-стоматологов, повысится эффективность зубопротезирования. Это повлечет за собой общее оздоровление населения и повысится качество медицинского обслуживания населения не только Тверского региона, но и России в целом.

Полученные в ходе клинических исследований результаты, собственный клинический опыт по использованию метода позволили обосновать алгоритм эндодонтического лечения зубов с применением метода таргетной наноимпрегнации.

Таким образом, можно констатировать, что проведенные исследования позволили нам не только обосновать и разработать опытные образцы устройств для таргетной наноимпрегнации твердых тканей корня зуба при эндодонтическом лечении, но и подтвердить высокую эффективность их использования при реализации этого метода, как в лабораторных, так и в клинических условиях. Полученные данные позволяют утверждать, что предложенные нами гальванические штифты и технология наноимпрегнации дентина зубов при их эндодонтическом лечении могут успешно использоваться в стоматологической практике для повышения эффективности лечения и профилактики возможных осложнений.

По предварительным подсчетам потребность в использовании гальванических штифтов — 12 млн. случаев в год, только на территории России. Учитывая встречаемость проблемных зубов с выраженными анатомическими особенностями, делающими невозможным качественное лечение традиционными методами в странах Азии (Индия, Китай). Встречаемость в 5 раз больше, чем в Европейских странах. На основании этого можно сделать вывод, о том, что рынок продукта не ограничен.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Биопленка в эндодонтии. Часть II. Методы борьбы с биопленкой при эндодонтическом лечении зубов (обзор литературы) / В.А. Румянцев, А.В. Некрасов, Д.А. Моисеев, [и др.] // Эндодонтия Today. — 2018. № 2. — С. 38-42. — DOI: 10.25636/RMP.2.2018.2.8
2. Новый метод комплексного лечения эндодонто-пародонтальных поражений с помощью наноимпрегнации и купрал-кюретажа / В.А. Румянцев, Т.А. Федотова, М.В. Заблоцкая, [и др.] // Тверской Медицинский Журнал. — 2018. — № 1. — С. 34-45.
3. Петрикас, А.Ж. Пульпэктомия / А.Ж. Петрикас. — Учебное пособие для стоматологов и студентов. — М.: АльфаПресс. — 2006. — С. 7-43.
4. Рабинович, И.М. Ирригация корневого канала — составляющая успеха эндодонтического лечения [Текст] / И. М. Рабинович, Д. С. Абакарова, М. В. Снегирев // Стоматология. — 2011. — №3. — С. 80 — 82.
5. Румянцев, В.А. Способ ингибирования микробной биопленки зубного налета / В.А. Румянцев, А.А. Блинова, А.А. Грачевич, [и др.] // Патент РФ № 2728940 от 03.08.2020.
6. Румянцев, В. А. Наностоматология / В. А. Румянцев. — Москва: Медицинское информационное пространство, 2010. — 192 с.
7. Bastos, J.V. Pulp canal obliteration after traumatic injuries in permanent teeth — scientific fact or fiction? / J.V. Bastos, M.I. Cortes // Brazilian oral research. — 2018. — №32. — P. 159-168. — <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0075>
8. Ricucci, D. Correlation between clinical and histologic pulp diagnoses / D. Ricucci, S. Loghin, J. F. Siqueira // Journal of Endodontics. — 2014. — № 12 (40). — P. 1932-1939. — doi: 10.1016/j.joen.2014.08.010.

ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО СТРЕССА У МЕДРАБОТНИКОВ ПОЛИКЛИНИК ГОРОДА ВОЛГОГРАД

Организация: ФГБОУ ВО Волггму Минздрава России

Проектная команда: Молодцова И.А.¹, Цкипуришвили В.Ю.², Подтёлкова М.В.³

1. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры профильных гигиенических дисциплин ВолгГМУ

2. Студент 2 курса по направлению подготовки «Медико-профилактическое дело»

3. Студент 2 курса по направлению подготовки «Медико-профилактическое дело»

ВВЕДЕНИЕ

Стресс является сопутствующим фактором многих профессий. Специалисты-медики относятся к категории лиц с повышенной психоэмоциональной нагрузкой, так как на них воздействует огромное количество факторов, специфичных именно для данной деятельности. Ежедневное общение с различным кругом лиц, имеющих свой характер и отношение к окружающему миру, тяжесть болезни пациента, количество поступающих больных, отношения с коллегами, огромная ответственность за совершенные действия — все это влияет на каждого врача, приводя к стрессу. В этой связи результат деятельности медицинских работников может ухудшаться и приводить к необратимым последствиям. Не стоит забывать, что небольшие стрессы иногда нужны в профессиональной сфере, так как они стимулируют организм работника для быстрого принятия и решения вопросов.

Роль здоровья, профессионального развития и долголетия, повышения работоспособности и стрессоустойчивости у медицинских работников очень важны в современном мире.

Цель проекта: разработать рекомендации по профилактике профессионального стресса у медицинских работников амбулаторно-поликлинических учреждений города Волгограда.

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

1. Выявить факторы риска формирования профессионального стресса у медработников.
2. Охарактеризовать основные факторы образа жизни у медицинских работников поликлиник, проживающих на территории крупного города.
3. Проанализировать зависимости в системе «образ жизни — профессиональный стресс — условия работы».
4. Разработать практические рекомендации по профилактике профессионального стресса у медицинских работников.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ (ФРАГМЕНТ)

Проблема профессионального стресса особо актуальна в современном мире. Рассмотрим само понятие.

Профессиональный стресс — это напряженное состояние работника, возникающее при воздействии экстремальных факторов, связанных с выполняемой профессиональной деятельностью.

Среди стресса, присущего медицинским работниками можно выделить несколько видов:

1. Эмоциональный стресс — образуется при реальной или предполагаемой опасности; например, у некоторых врачей может возникать чувство вины за недостаточно хорошо выполненную работу, переживание за пациента и его самочувствие.
2. Информационный стресс — возникает в условиях жесткого лимита времени. Это логично, ведь существует множество заболеваний, лечение которых требует молниеносных и правильных решений, так как сроки могут быть ограничены.
3. Коммуникативный стресс — связан с проблемами делового общения. У врачей существуют определенные правила врачебной этики, которые распространяются на общение с пациентами или коллегами. Какими бы тяжелыми не были ситуации, медработник обязан сохранять профессионализм и самоконтроль.

Профессиональная деятельность человека может быть осложнена воздействиями различных стрессовых факторов. По данным научной литературы к ним относятся:

- Организация и содержание профессиональной деятельности (условия труда; чрезмерная перегрузка; действие физических факторов-температура, шум, вибрация; отвлечение от выполняемой работы — намеренное или спровоцированное другими людьми; трудность в выполнении работы -недостаток опыта; например, когда студенты, окончившие медицинский ВУЗ только приступают к непосредственной практике на основе своих теоретических знаний).
- Профессиональная карьера (проблемы статуса; угроза сокращения или понижения должности; чрезмерные претензии; высказывания по отношению к коллегам; невоплощаемые амбиции, в тех случаях, когда человек говорит о многом, но по факту не подкрепляет свои слова действиями).
- Оплата труда (недостаток заработной платы, по мнению самих сотрудников).
- Факторы, находящиеся вне рабочего процесса (семейные или личные проблемы работников).
- Взаимоотношения на работе (неуважение со стороны коллег, строгое начальство).

Опираясь на вышеперечисленные теоретические знания, мы провели пилотное анкетирование среди медработников поликлиник Волгограда. В результате выделили еще несколько важных факторов, беспокоящих врачей:

- Перегруженность рабочего процесса, из-за которой возникают бессонница, утомляемость, боль в мышцах и суставах, головная боль.
- Неравномерный режим работы (нарушают биоритмы человека, приводят к нарушению работы организма).
- Высокая ответственность за состояние и жизнь пациентов.
- Динамичность принятия решений, ограничение времени (особенно при оказании неотложной и экстренной помощи).
- Длительное нахождение в зонах отрицательных эмоций: боль утрат близких, тяжесть переносимого заболевания (особенно при работе с онкопациентами и их родственниками в центрах оказания амбулаторной онкологической помощи).

После проведения исследования нам стало ясно, что стресс оказывает негативное влияние, во-первых — на качество выполнения работы. Так же могут происходить личностные деформации, снижение работоспособности, стресс-синдромы (выгорание, переживание, хроническая усталость).

К сожалению, полное уничтожение факторов стресса для медицинских работников — невыполнимая задача. Но есть методы, которые помогут в профилактике профессионального стресса у врачей, например: правильное питание, здоровый образ жизни, физические упражнения. Давайте рассмотрим несколько техник, помогающих контролировать свое состояние — успокаиваться и расслабляться в стрессовых ситуациях.

Нервно-мышечная релаксация, возникновение которой связано с именем Э. Джекобсона (E. Jacobson). Врач, физиолог и психиатр установил существование прямой зависимости между повышенным мышечным напряжением и различными формами эмоционального возбуждения. Суть данного метода заключается в уменьшении степени напряжения и последующем расслаблении основных мышечных групп тела, в результате чего уменьшается эмоциональное напряжение. Актуальность данного метода неопровержима, так как работая в режиме нон-стоп медики забывают о способах релаксации. Стоит им разобраться с одной задачей, тут же возникают множество новых. Система нервно-мышечной релаксации представлена в комплексе упражнений по произвольному расслаблению различных групп поперечнополосатых мышц. Результатом служит достижение и переживание контрастных ощущений напряжения и расслабления мышц. Непосредственным эффектом выполнения упражнений является снятие напряжения в задействованной мышечной группе и усиление кровенаполнения сосудов данной области.

Релаксирующие упражнения могут быть направлены на различные системы органов и части тела. Для расслабления нижней части ног необходимо занять положение, при котором ступни упираются в пол. Необходимо поочередно, сначала поднять пятки как можно выше, затем носки. Для снятия физической тяжести в области плеч нужно поднять их как можно выше, после чего опустить и полностью расслабиться. Снижению усталости грудной клетки способствует глубокий вдох, а кистей-сильное сжатие пальцев в кулак, затем их расслабление.

Как мы выяснили, данные упражнения снимают мышечный стресс, вызванный спецификой рабочей деятельности. Систематический, даже небольшой отдых, способствует профилактике профессионального стресса у врачей.

Изучая различные источники, предоставляющие информацию о антистрессовых техниках, мы выделили еще одну очень важную — техника концентрации. У каждого медицинского работника может возникнуть состояние, когда им становится трудно сосредотачиваться. В данных случаях чувствуется необходимость что-нибудь предпринять для достижения положительного эффекта. Существуют концентрирующие упражнения, которые можно выполнять, где и когда удобно, в течение дня, даже на рабочем месте. Для правильного выполнения необходимо: сесть на табуретку или обычный стул (важно, чтобы стул ни в коем случае не был с мягким сидением, иначе эффективность упражнения снизится), руки свободно положить на колени, глаза закрыть (они должны быть закрыты до конца упражнения, чтобы внимание не отвлекалось на посторонние предметы). Дыхание производится через нос спокойно и ненапряженного. На этом моменте работнику, выполняющему упражнение, необходимо сосредоточиться на том, что вдыхаемый воздух холоднее выдыхаемого. Необходимо выполнять концентрирующие упражнения в течение нескольких минут. Время неограниченно: можно упражняться до тех пор, пока это доставляет удовольствие. Закончив необходимо провести ладонями по векам и не спеша открыть глаза. После выполнения данной техники чувство рассеянности будет побеждено.

Забота о психоэмоциональном состоянии во время рабочего процесса предотвращает возникновение хронической усталости.

Можно рассматривать несколько уровней профилактических мероприятий:

1. Профессионально-организационный уровень — направлен на нормирование профессиональной деятельности, предоставление дополнительных (профилактических, реабилитационных) отпусков по достижению определенной нагрузки, строгое соблюдение распорядка дня с рациональным режимом и отдыхом труда, доброкачественное оформление рабочего места (возможно размещение на рабочем столе памятных фотографий, при одном взгляде на которые эмоциональное состояние работников будет улучшаться, что повлечет за собой продуктивность рабочего процесса).
2. Социальный уровень — включает анализ социально-психологического климата в коллективе, тренинги/лекции, направленные на поднятие уверенности, точности принятия решений, улучшение коммуникации.
3. Индивидуально-психологический уровень — не стоит забывать об уникальности каждой личности, которая участвует в рабочем процессе. Кто-то может быть более стрессоустойчив, кто-то, напротив, менее. Методики изучения личностных особенностей, психических состояний и особенностей реагирования на стресс способствуют благоприятному климату как среди работников, так и внутри каждого индивидуума. Релаксационные занятия, оказание психологической помощи в стрессовых ситуациях, тренинги развития эмоциональной устойчивости также относятся к методам осуществления профилактики профессионального стресса на данном уровне.

Работа медиков незаменима испокон веков. Их труд бесценен, так как врачи отдают себя профессии полностью, их сердце полно милосердия, сопереживания, героизма. Зачастую, многие врачи забывают о собственном благополучии, подвергаясь воздействию профессионального стресса. В благодарность за все совершенные подвиги мы можем лишь помочь советами по предотвращению стресса, что так жизненно необходимо для всех специалистов.

В этой связи мы разработали собственный буклет о факторах ЗОЖ медработников. <https://cloud.mail.ru/public/cFT1/mcjRb9T9Z>

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Профессиональный стресс и стрессоустойчивость специалистов экстремально-го профиля деятельности: учебное пособие / Н.Н. Смирнова, А.Г. Соловьев, М.В. Корехова, И.А. Новикова. — Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2017. — с. 91–93 -ISBN 978-5-91702-263-5
2. Мельникова, М. Л. Психология стресса: теория и практика [Электронный ресурс]: учебнометодическое пособие / М. Л. Мельникова; Урал. гос. пед. ун-т; науч. ред. Л. А. Максимова. — Электрон. дан. — Екатеринбург: [б. и.], 2018. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). с. 31–33 — ISBN 978-5-7186-1091-8
3. Матюшкина Е.Я., Рой А.П., Рахманина А.А., Холмогорова А.Б. Профессиональный стресс и профессиональное выгорание у медицинских работников [Электронный ресурс] // Современная зарубежная психология. 2020. Том 9. № 1. С. 39—49. — DOI:10.17759/jmfp.2020090104
4. Леонова А.Б. Стресс и психическое здоровье профессионалов // Руководство по психологии здоровья / Под. ред. А.Ш. Тхостово, Е.И. Рассказовой. М.: МГУ, 2019. С. 638—640.

УСКОРЕНИЕ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО АУТОРЕГЕНЕРАТА

Организация: ФГБОУ ВО Кубгму Минздрава России

Проектная команда: Муханов М.Л., Дутов В.С., Тумаков Д.Ю.

ВВЕДЕНИЕ

В современной травматологии и ортопедии нарушения процессов консолидации при переломах являются серьезной проблемой. К нарушению репаративного остеогенеза приводит множество факторов, как местного, так и общего характера. Все это не только затрудняет лечение пациентов с переломами, но, как следствие, увеличивает стоимость самого лечения, таким образом, поиск методов локального персонифицированного воздействия на зону репаративного остеогенеза, с целью его стимуляции является важным вопросом современной медицины.

В настоящее время имеется ряд методов лечения, которые могут быть использованы как самостоятельно, так и в сочетании для улучшения репаративного остеогенеза к ним относится дистракционный остеосинтез, а также использование ряда различных методов костной пластики, таких как аутологичные костные трансплантаты, аллотрансплантаты и заменители костных трансплантатов.

Несмотря на широкое применение аутологичных костных трансплантатов сопровождается рядом осложнений, включая хроническую боль, повреждение нервов, артерий и другие, включая возможные инфекционные осложнения. В свою очередь синтетические трансплантационные материалы имеют высокую стоимость по сравнению с аутогенными источниками, а их свойства ограничиваются лишь остеоиндуктивными качествами. Перспективным направлением представляется объединение возможностей аутооттрансплантатов с синтетическими материалами.

Еще одна методика, получающая всё более широкое распространение — это методы локальной стимуляции репаративного остеогенеза с использованием цитокинов или факторов роста, к данным методикам относится применение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP), введение в зону перелома взвеси аспирата костного мозга (ВМАС), использование факторов роста, полученных синтетическим путем, таких как костные морфогенетические белки (BMPs), фактор роста фибробластов (FGF) и др.

В настоящее время среди факторов роста наиболее перспективными для стимуляции репаративного остеогенеза являются BMPs, поскольку они являются наиболее широко изученными факторами роста в клинике. Несмотря на это, их применение и показания к применению при травмах остаются мало изученными. А немаловажным фактором, ограничивающим их широкое применение в клинике, является высокая стоимость чистого вещества.

Все методики стимуляции репаративного остеогенеза, применяемые в современной травматологии и ортопедии, дают относительно удовлетворительные результаты, но и не лишены недостатков, что связано как с техническими ограничениями в использовании (аутооттрансплантат из гребня подвздошной кости), так и противоречивые результаты их применения (PRP, BMPs). Кроме того, не существует синтетических заменителей кости, которые обладали бы более высокими или даже одинаковыми биологическими или механическими

свойствами по сравнению с костью. Поэтому существует необходимость разработки новых методов лечения в качестве альтернативы или дополнения к существующим методам, с учетом персонифицированного подхода к лечению пациента.

ЦЕЛЬ

Определить соотношение основных факторов роста при применении различных методик локальной стимуляции репаративного остеогенеза.

Все манипуляции с животными проводили согласно единым рекомендациям по обращению с лабораторными животными Международной ассоциации редакторов в области ветеринарных наук от 23 июля 2010 г., Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123) Strasbourg, 1986), исследование было одобрено независимом этическом комитете ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России протокол № 80 от 27.09.2019 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первый этап исследования: 2 животных — бараны «Романовской» породы, возраст старше 1 года, массой 31,2 и 28,6 кг.

Второй этап исследования: 12 баранов «Романовской» породы в возрасте от 1 до 1,5 лет массой 28,6 кг. (26,4; 31,4), разделенные на две группы:

- контрольная группа (5) — сращение проходит самостоятельно;
- исследуемая группа (7) — стимуляция репаративного остеогенеза при помощи ауторегенерата.

На первом этапе исследования проведен сравнительный анализ средств для локальной стимуляции репаративного остеогенеза, а именно красного костного мозга, обогащенной тромбоцитами плазмы и ауторегенерата (полученного по оригинальной методике) при помощи иммуноферментного анализа, с определением титров известных факторов роста.

Для получения красного костного мозга была выполнена пункция крыла подвздошной кости с забором красного костного мозга в объеме 15-20 мл., также был выполнен забор крови в день операции для приготовления обогащенной тромбоцитами плазмы и нативной плазмы крови, была выполнена венепункция с забором венозной крови в объеме 15-20 мл.

Ауторегенерат был получен по оригинальной методике, для этого была выполнена остеотомия гребня крыла подвздошной кости следующим образом: после выполнения доступа, при помощи долота произведена остеотомия и сформирована костная раны (рисунок 1) длиной до 50,0 мм., шириной до 10,0 мм. и глубиной до 30,0 мм. (15000 мм³=15,0 мл), затем в течение 5 — 7 суток формировался ауторегенерат, представляющий собой «организующийся» сгусток (рисунок 2), жидкая часть которого была взята для проведения иммуноферментного и морфологического анализа, а сгусток для проведения морфологического исследования с целью количественного определения клеточного состава.

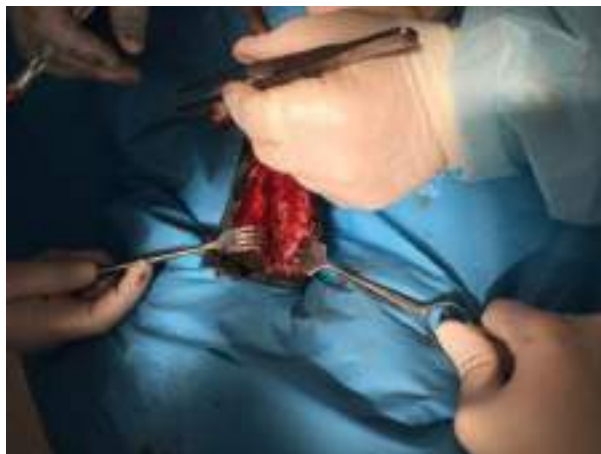


Рисунок 1 — Остеотомия крыла подвздошной кости

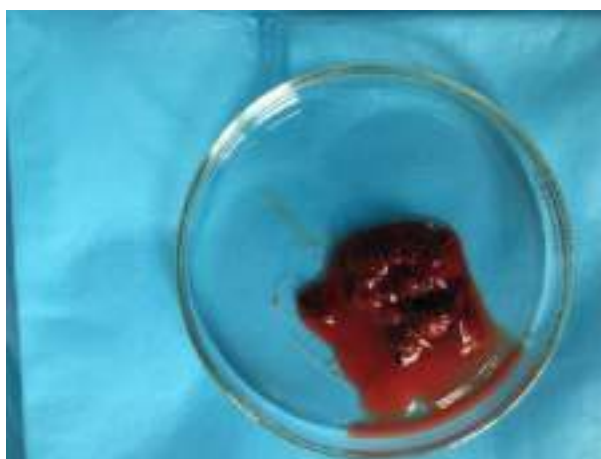


Рисунок 2 — Ауторегенерат, полученный из крыла подвздошной кости

Иммунологические исследования проводили в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Иммуноферментный анализ (ИФА) на концентрацию следующих цитокинов: PDGFAB, TGFb1, BMP6, BMP7, IGF1, FGF1 был проведен методом ELISA с помощью соответствующих тест-систем (Cloud-Clone Corp, США): SEA436Ov ELISA Kit For Platelet Derived Growth Factor AB, SEA124Ov ELISA Kit For Transforming Growth Factor Beta 1, SEA646Ov ELISA Kit for Bone Morphogenetic Protein 6, SEA799Ov ELISA Kit for Bone Morphogenetic Protein 7, SEA050Ov ELISA Kit for Insulin Like Growth Factor 1, SEA032Ov ELISA Kit for Fibroblast Growth Factor Acidic в соответствии с протоколом фирмы-производителя на микропланшетном ридере FilterMax F5 (США).

Иммуногистохимический анализ проведен с использованием наборов:

- DF12303 Osteocalcin Antibody, 100 мкл.
- DF6395 SPP1 Antibody, 100 мкл.
- AF0564 MRC2 Antibody, 100 мкл.
- AF5193 BMP7 Antibody, 100 мкл.

На втором этапе в рамках острого эксперимента проведено изучение влияния трансплантированного костного ауторегенерата на репаративный остеогенез при консолидации

перелома и восстановление костного дефекта, искусственно созданного во время выполнения хирургического вмешательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые был проведен сравнительный анализ содержания факторов роста по при помощи ИФА (PDGF — тромбоцитарный фактор роста, TGF — трансформирующий фактор роста, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов IGF — инсулиноподобный фактор роста, BMP6 и BMP7 — морфогенетические белки 6 и 7) способных стимулировать репаративный остеогенез в плазме крови, плазме, обогащенной тромбоцитами, красном костном мозге и костном ауторегенерате полученные результаты, представленные графически на рисунке (рис 3).

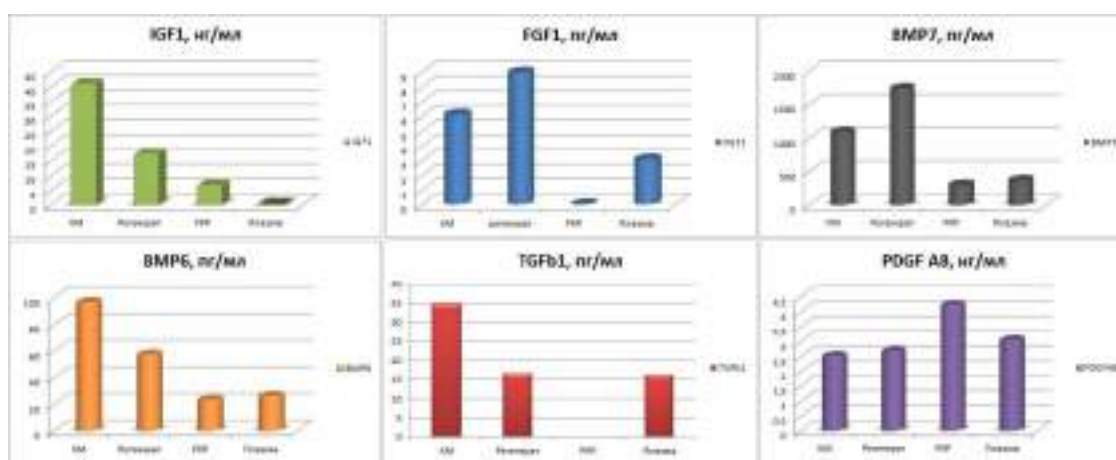


Рисунок 3 — Сравнительный анализ содержания цитокинов в красном костном мозге (ВМАС), костном ауторегенерате, плазме, обогащенной тромбоцитами (PRP) и плазме крови

В результате проведенного сравнительного анализа удалось выявить, что в ауторегенерате, преобладают такие цитокины как фактор роста фибробластов — FGF1 и костный морфогенетический белок 7 — BMP7, в меньшей степени инсулиноподобный фактор роста — IGF1, трансформирующий фактор роста бета — TGFb и костный морфогенетический белок 6 — BMP6, количество факторов роста, необходимых для процессов репаративной регенерации, а обогащенная тромбоцитами плазма содержит большое количество фактора роста тромбоцитов — PDGF.

Таким образом, нами выявлено оптимальное соотношение основных цитокинов, необходимых для оптимизации процессов репаративного остеогенеза, данные представлены на диаграмме (рисунок 3).

Наиболее близким по содержанию факторов роста к ауторегенерату, который представляет собой гематому из области консолидирующегося перелома, является взвесь красного костного мозга, в то время как в плазме крови и плазме, обогащенной тромбоцитами их концентрация оказалась значительно ниже.

Таким образом, в результате первой части исследования было установлено отличие ауторегенерата, получаемого по оригинальной методике от взвеси красного костного мозга (ВМАС) и существенное отличие от обогащенной тромбоцитами плазмы крови (PRP), являющихся наиболее широко распространенными способами локальной стимуляции репаративного остеогенеза.

ВТОРОЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

Основываясь на результатах первой части исследования, был проведен острый эксперимент, где по результатам сравнительного анализа на основании клинических, рентгенологических, гистологических и иммуногистологических данных было установлено влияние трансплантации ауторегенрата на репаративный остеогенез.

Животным исследуемой группы была выполнена остеотомия гребня крыла подвздошной кости по оригинальной методике, затем на 5 сутки после остеотомии крыла подвздошной кости была создана модель перелома большеберцовой кости при с клиновидным дефектом, препятствующем нормальному сращению перелома, фиксация отломков была выполнена при помощи технологии накостного остеосинтеза с применением динамической компрессионной пластины ограниченного контакта (LC-DCP), фиксация пластины осуществлена кортикальными винтами (рис 4 и рис 5).

Животным из контрольной группы была выполнена аналогичная модель перелома, но лечение проводили без дополнительной местной стимуляции репаративного остеогенеза какими-либо методами.



Рисунок 4 — Модель перелома большеберцовой кости, выполнен накостный остеосинтез



Рисунок 5 — Рентгенологический контроль, в раннем послеоперационном периоде

Всем животным, исследуемой группы в момент формирования модели перелома большеберцовой кости был трансплантирован костный ауторегенерат (рисунок 6).



Рисунок 6 — Трансплантация ауторегенерата

На серии контрольных рентгенограмм у животных исследуемой группы, выполненных день операции (рисунок 7а), на 7 сутки (рисунок 7б), 14 сутки (рисунок 7в) и 21 сутки (рисунок 7г), видны признаки сращения перелома и постепенное заполнение клиновидного дефекта кости (рисунок 7в и рисунок 7г).



Рисунок 7 — Контрольные рентгенограммы животное исследуемой группы (сроки выполнения описаны в тексте)

На серии рентгенограмм у животных из контрольной группы отсутствие локальной стимуляции репаративного остеогенеза привело к ожидаемому нарушению консолидации пе-

релома, контрольные рентгенограммы выполнены день операции (рисунок 8а), на 7 сутки (рисунок 8б), 14 сутки (рисунок 8в) и 21 сутки (рисунок 8г).



Рисунок 8 — Контрольные рентгенограммы животное контрольной группы (сроки выполнения описаны в тексте)

На 21 сутки второй части исследования часть животных была выведена из эксперимента путем эвтаназии для выполнения аутопсии, гистологического и иммуногистохимического исследования.

У животных исследуемой группы на аутопсии отмечена полная консолидация перелома, а также заполнение клиновидного дефекта костной тканью в зоне модели перелома, также костная ткань заполнила полость костномозгового канала и пространство под пластиной (рисунок 9), таким образом, ауторегенерат начал перестраиваться в костную ткань, что было подтверждено гистологически (рисунок 10).



Рисунок 9 — Участок большеберцовой кости на 21 сутки после трансплантации ауторегенерата

В контрольной группе признаки сращения перелома отмечены лишь в месте контакта костных отломков и не выявлено заполнение клиновидного дефекта в зоне модели перелома.

В ходе гистологического анализа костной мозоли было установлено влияние трансплантации ауторегенерата на оптимизацию процессов репаративного остеогенеза на гистологическом препарате видно большее количество клеток предшественников костной ткани, формирующиеся кровеносные сосуды, соединительнотканые волокна имеют упорядоченную структуру (рисунок 10), в то время как на препарате полученном от животного, которым не проводили трансплантацию ауторегенерата таких признаков формирования костной ткани обнаружено в значительно меньшем количестве (рисунок 11).

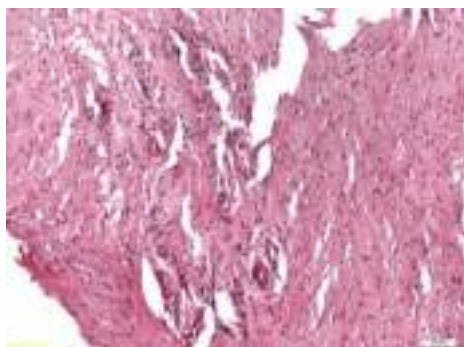


Рисунок 10 — Гистологическое исследование. Участок большеберцовой кости на 21 сутки после трансплантации ауторегенерата

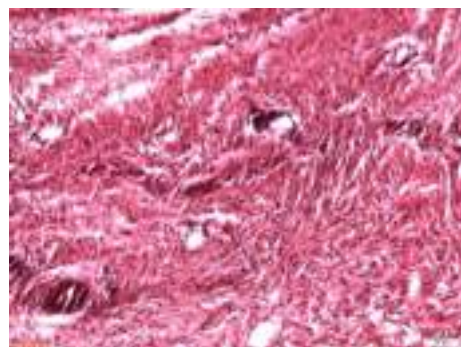


Рисунок 11 — Гистологическое исследование. Участок большеберцовой кости на 21 сутки после остеосинтеза, без стимуляции остеогенеза

В ходе проведения иммуногистохимического анализа в образце из зоны заживления перелома у экспериментального животного был выявлен активный остеогенез. Присутствие большого количества лакун с выраженным клеточным компонентом (рисунок 12). Микроциркуляторное русло новообразованной кости представлено большим количеством тонкостенных капилляров, дающих положительную реакцию на тромбоцитарно-эндотелиальную молекулу клеточной адгезии CD31 (рисунок 13).

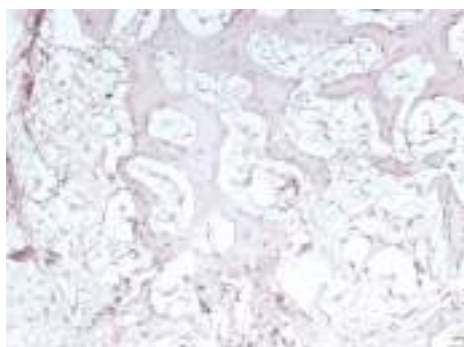


Рисунок 12 — Регенерация костной ткани у экспериментального животного. Крупные трабекулы с многочисленными лакунами, выраженный клеточный компонент. Гематоксилин-эозин. Увеличение: x 20.

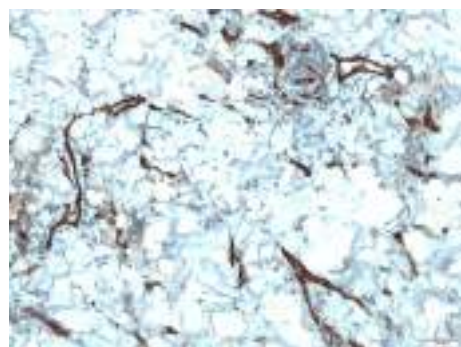


Рисунок 13 — Капилляры новообразованной костной ткани, дающие положительную реакцию на CD31. Стрептавидин-пероксидазная иммуногистохимическая реакция. Увеличение: x 20.

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к остеокальцину и остеопонтину выявлено диффузное расположение клеток, дифференцирующихся в остеогенном направлении. Иммунофенотипирование макрофагов, позитивных по маннозному рецептору II типа (MRC-2), позволило обнаружить немногочисленные клетки вокруг костных балок, что свидетельствует о слабо выраженной резорбции новообразованной кости. У животных из контрольной группы, где не было стимуляции репаративного остеогенеза, отмечалась выраженная фиброзно-хрящевая метаплазия в области дефекта (рисунок 14).

Трабекулы новообразованной кости были значительной тоньше, клеточный компонент был менее выражен. Иммунофенотипирование клеточных элементов зоны регенерации выявило умеренное содержание остеокальцин-позитивных клеток и низкое количество клеток остеопонтин-позитивных клеток. Также выявлено значительное присутствие MRC2-позитивных клеток, представленных макрофагами в соединительной ткани и остеокластами в новообразованной кости (рисунок 15). Это говорит в пользу умеренно выраженного воспаления с сопутствующей резорбцией костного вещества.

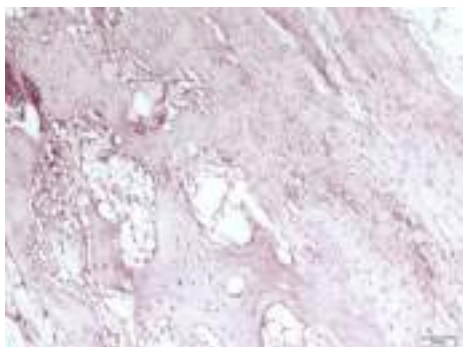


Рисунок 14 — Регенерация костной ткани у контрольного животного. Очаги развития жировой ткани, хрящевая метаплазия. Выраженная мононуклеарная инфильтрация. Гематоксилин-эозин. Увеличение: x 20.

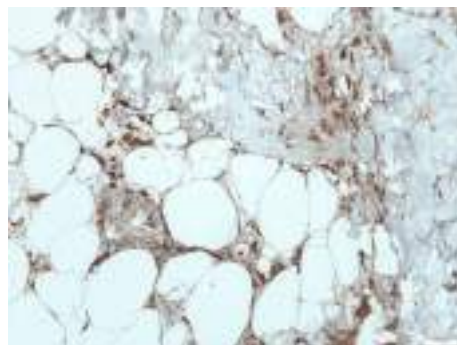


Рисунок 15 — Значительное скопление MRC2-позитивных клеток в регенерирующей костной ткани. Стрептавидин-пероксидазная иммуногистохимическая реакция. Увеличение: x20.

Таким образом, основываясь на результатах исследования, а именно, данных иммуноферментного анализа, гистологического и иммуногистохимического анализа, а также клинических, рентгенологических результатах и данных аутопсии удалось установить, что применение ауторегенерат содержит оптимальное соотношение цитокинов для стимуляции репаративного остеогенеза, а его трансплантация является эффективным и перспективным средством локальной стимуляции процессов костеобразования и необходимо его дальнейшее изучение на экспериментальных моделях (животных) и оценка возможностей практического применения полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достижения современной травматологии и ортопедии в совершенствовании методик оперативного лечения переломов костей, таких как применение пластин с ограниченным контактом, винтов с угловой стабильностью, использование современных биоинертных материалов, все еще встречаются такие осложнения остеосинтеза как замедленная консолидация и, как следствие, формирование ложных суставов. Таким образом, актуальность поиска новых и изучение механизмов действия известных факторов локальной

стимуляции репаративного остеогенеза, в настоящее время весьма высока, многие вопросы остаются нерешенными, и есть необходимость в дальнейшем изучении возможностей применения комбинаций цитокинов, как самостоятельно, так и совместно с остеокондуктивным материалом.

По данным, представленным в нашем исследовании (рисунок 3), обогащенная тромбоцитами плазма оказывает стимулирующее влияние на репаративный остеогенез, но в силу ряда причин не обладает выраженными остеоиндуктивными свойствами, а действие может быть объяснено природной способности тромбоцитов влиять на процессы заживления, стимулируя регенеративный потенциал костной ткани за счет не специфических факторов роста.

Наибольший потенциал в стимуляции репаративного остеогенеза показали красный костный мозг и ауторегенерат, полученный по оригинальной методике. Основываясь на данных иммуноферментного анализа, были определены качественные и количественные показатели факторов роста, необходимые для оптимизации процессов репаративного остеогенеза, а ауторегенерат, полученный и апробирован в ходе эксперимента показал свой потенциал в процессах локальной стимуляции репаративного остеогенеза, в ходе острого эксперимента.

Таким образом, применение ауторегенерата, с целью оптимизации процессов репаративного остеогенеза можно отнести к одному из наиболее безопасных методов локальной стимуляции процессов остеогенеза, а возможности применения данной технологии в клинической медицине требуют дальнейших исследований, направленных на создание протоколов выполнения предложенной процедуры.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее важными цитокинами, влияющими на процесс репаративного остеогенеза являются фактор роста фибробластов — FGF1 и костный морфогенетический белок 7 — BMP7.
2. Ауторегенерат является эффективным и перспективным средством локальной стимуляции репаративного остеогенеза, а его трансплантация является простой и высокоэффективной процедурой.
3. Основываясь на результатах сравнительного иммуноферментного анализа установлено, что наибольшим остеогенным потенциалом обладают ауторегенерат, полученный по оригинальной методике, и взвесь аспирата костного мозга.

РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА

Организация: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Проектная команда: Никифорова Е.Б.¹, Бурлакова В.В., Профатилова М.В.

1. И.о. заведующая кафедрой фармации, кандидат фармацевтических наук, доцент.

ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни людей напрямую зависит от состояния их здоровья, немаловажную роль в поддержании которого для современного человека имеет уход за полостью рта. Анализ современного состояния рынка средств для поддержания здоровья ротовой полости показывает, что на нем представлены, главным образом, гигиенические средства зарубежного происхождения (около 60%), среди которых, в свою очередь, значительно преобладают составы в форме бальзамов-ополаскивателей с заявленными производителями противовоспалительными и капилляроукрепляющими свойствами (около 46% и 24%, соответственно) [3]. При этом, изучение компонентного состава гигиенических и лечебно-профилактических средств, обладающих указанной выше активностью, показывает, что чаще всего обусловлена имеющимися в композиции растительными экстрактами, содержащими биологически-активные вещества (БАВ) противовоспалительного, капилляроукрепляющего, антисептического и др. видов действия [4].

Перспективным в этом отношении источником БАВ являются листья зизифуса. Зизифус настоящий (унаби, китайский финик) — субтропическая плодовая культура семейства крушиновые (Rhamnaceae), листопадный кустарник или небольшое деревце, достаточно широко распространенный в странах Южной и Восточной Азии, культивируется в Краснодарском и Ставропольском краях, прежде всего как источник вкусных и биологически ценных пищевых плодов. Согласно данным литературы, практически все части зизифуса настоящего обладают лечебными свойствами. Отвар из сушеных плодов применяется в качестве противовоспалительного и противокашлевого средства при лечении заболеваний верхних дыхательных путей, мочеполовой, гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем. Листья зизифуса хорошо известны и издавна используются в народной медицине как гипотензивное, тонизирующее и мочегонное средство. Отвар листьев зизифуса применяется перорально с целью оказания противокашлевого эффекта, наружно — для лечения заболеваний кожи [8]. В листьях обнаружены различные группы фенольных соединений, флавоноиды в пересчете на рутин, тритерпеновые соединения, стеролы, свободные жирные кислоты, алкалоиды [9].

Крайне интересным является то, что, по данным научной литературы, в листьях зизифуса обыкновенного накапливаются вещества, которые вызывают анестезирующий эффект в полости рта — зизифины и гимнемовые кислоты. Имеющиеся научные сведения по проявлению этого эффектаразнятся. По данным одних авторов жевание листьев зизифуса вызывает полную потерю чувствительности, в том числе вкусовой. Согласно другим источникам, листья зизифуса способны оказывать избирательное выключение вкусовых рецепторов [9].

Наряду с выше сказанным, обращает на себя внимание тот факт, что значительная роль в патогенезе многих заболеваний тканей полости рта принадлежит свободнорадикальному окислению (СРО) с нарушением клеточных и субклеточных мембран, недостаточности антиоксидантной защиты (АОЗ) [5]. В этой связи, одним из перспективных направлений на сегодняшний день является использование в комплексной профилактике и лечении заболеваний полости рта лекарственных средств синтетического происхождения, обладающих антиоксидантными свойствами. В частности, достаточно востребованным в этом отношении является этилметилгидроксипиридинасукцинат (ЭМГПС).

ЭМГПС ингибирует СРО биологических мембран, повышает активность антиоксидантных ферментов, обладает антигипоксической, психотропной, антистрессорной активностью, сочетает эффекты транквилизаторов и ноотропов, участвует в регуляции метаболической активности клеток, влияет на содержание биогенных аминов, катехоламинов и на энергетический обмен клеток.

Перечисленные крайне важные терапевтические свойства БАВ листьев зизифуса и ЭМГПС могут быть оптимально использованы в составе одной комбинированной композиции полифункционального действия, которая будет способна оказывать положительный профилактический и лечебный эффект на различные этапы патологических изменений ротовой полости. При этом следует с большой вероятностью ожидать и синергетического результата от применения такой комбинации растительной и синтетической субстанции, по крайней мере, в отношении противовоспалительного действия [5].

Исходя из сказанного выше, представлялось целесообразным разработать состав лечебно-профилактического бальзама-ополаскивателя для полости рта на основе комплекса БАВ листьев зизифуса и ЭМГПС с прогнозируемым противовоспалительным, антиоксидантным, капилляроукрепляющим, анестезирующим действием; обосновать вид и способ получения экстракционного комплекса БАВ из листьев зизифуса, количественный состав активных и вспомогательных компонентов композиции, в том числе для достижения оптимальных органолептических свойств продукта.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка компонентного состава комбинированного лечебно-профилактического бальзама-ополаскивателя для ухода за полостью рта на основе сочетания экстракционного комплекса БАВ листьев зизифуса и ЭМГПС с оптимальными органолептическими свойствами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Объектом исследования являлись листья зизифуса, заготовленные в г. Краснодаре и высушенные воздушно-теньевым способом.

На первом этапе исследований изучали товароведческие характеристики растительного сырья, необходимые для подготовки и проведения экстракционного процесса. Определение влажности сырья проводилось по методике фармакопейной статьи ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья». Аналитическую пробу высушенных листьев зизифуса предварительно измельчили до размера частиц не более 10 мм. Аналитическую пробу перемешали и взяли две навески по 3-5 г, взвешенные с погрешностью $\pm 0,01$ г. Каждую навеску высушенного лекарственного растительного сырья поместили в предварительно высушенный до постоянной массы и взвешенный бюкс с крышкой

и поставили в сушильный шкаф, нагретый до 100°C. При этой же температуре осуществили высушивание взятых навесок.

Высушивание лекарственного растительного сырья проводили в открытых бюксах вместе со снятыми крышками. Первое взвешивание охлажденных в эксикаторе анализируемых образцов провели через 2ч. Высушивание проводили еще несколько раз до постоянной массы [2]. По результатам исследования содержание влаги в листьях зизифусане превышало 1%.

На следующем этапе определяли содержания экстрактивных веществ в листьях зизифуса, сумма которых дает представление об общем количестве БАВ, содержащихся в растительном сырье. Исследование проводили методом однократной экстракции в соответствии с ОФС.1.5.3.0006.15 «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». С применением экстрагентов различной полярности — 40% и 70% спирта этилового.

Около 1 г измельченных листьев зизифуса, просеянных сквозь сито с отверстиями размером 1 мм, поместили в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавили 50 мл экстрагента (40% или 70% спирта этилового, соответственно). Колбу закрыли пробкой, взвесили и оставили на 1 ч. Затем колбу соединили с обратным холодильником, нагревали, поддерживая слабое кипение в течение 2 ч. После охлаждения колбу с содержимым вновь закрыли той же пробкой и взвесили.

Содержимое колбы тщательно взболтали и профильтровали через сухой бумажный фильтр в сухую колбу вместимостью 200 мл. 25,0 мл полученного фильтрата пипеткой перенесли в предварительно высушенную при температуре 100 °С до постоянной массы и точно взвешенную фарфоровую чашку диаметром 7 см и выпарили содержимое на водяной бане досуха. Чашку с сухим остатком высушили при температуре 100 °С до постоянной массы, охладили в течение 30 мин в эксикаторе, на дне которого находится кальция хлорид безводный, и немедленно взвесили [2].

В результате исследований было выявлено, что содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом этиловым, в среднем составило 33,19%; экстрагируемых 40% этанолом — 31,82%.

Получение извлечения из листьев зизифуса осуществляли методами дробной мацерации ускоренной дробной мацерацией по методу противотока с использованием лабораторных перколяторов.

Для проведения дробной мацерации рассчитанное количество измельченного растительного сырья равномерно укладывают в перколятор на тканевый фильтр. На растительный материал сверху подавали экстрагент таким образом, чтобы поверх материала сразу образовалось «зеркало», т.е. не исчезающий постоянный слой жидкости. Перколятор закрывали и оставляли для настаивания в течение 24-48 ч. По истечении указанного времени открывали кран и сливали первую порцию извлечения в количестве 1/4 объема готового продукта. Оставшийся экстрагент подавали на сырье до образования «зеркала». Через 1,0-1,5 ч извлечение снова сливали в таком же количестве, как в первый раз. В течение рабочего дня через равные промежутки времени производили всего четыре слива. Все порции извлечения объединяли.

Для экстрагирования ускоренной дробной мацерацией по методу противотока измельченные листья зизифуса в равных количествах погружали в три перколятора. Свежий экстрагент подавали только в первый перколятор, в три приема. Заливали сырье в первом перколяторе «до зеркала» и настаивали 2 ч. Вытяжку из первого перколятора переносили во второй перколятор. В первый перколятор вновь подали свежий экстрагент «до зеркала».

Далее вытяжку из второго перколятора переносили на сырье в третий перколятор; во второй — вытяжку из первого перколятора. В первый перколятор снова (в третий раз) подавали свежий экстрагент. Загруженные перколяторы оставили для настаивания на 24 ч. На следующий день из третьего перколятора сливали всю вытяжку, являющуюся готовым продуктом. Из второго перколятора вытяжку переносили в третий перколятор. Из первого перколятора вытяжку сливали, отработанное сырье из него выгружали и отжимали. Все вытяжки из первого перколятора объединяли и использовали для настаивания сырья во втором перколяторе. Оба перколятора оставили на 2 ч. Затем из третьего перколятора получали вторую порцию готового продукта. Из второго перколятора полностью сливали вытяжку, сырье выгружали и отжимали. Все извлечения из второго перколятора передали в третий перколятор, оставив на 2 ч. По истечении этого времени получали третью порцию готового продукта, к которому присоединили отжим из последнего перколятора. Все полученные вытяжки объединяли в одну [7].

Содержание спирта этилового в составе бальзама-ополаскивателя находили по показателю плотности в соответствии с методикой ОФС.1.2.1.0014.15 «Плотность». Чистый сухой пикнометр взвешивали с точностью до 0,0002 г, заполнили водой, очищенной немного выше метки, выдержали в течение 20 мин в термостате при температуре 20°C. При этой температуре уровень воды в пикнометре довели до метки. Пикнометр снова выдержали в термостате еще 10 мин. Затем пикнометр вынули из термостата, проверили положение мениска воды, вытерли фильтровальной бумагой внутреннюю поверхность горлышка и весь пикнометр снаружи. Выдерживали пикнометр под стеклом аналитических весов в течение 10 мин и взвесили с той же точностью.

Пикнометр освободили от воды, высушили, ополаскивая последовательно спиртом, и заполнили полученным экстрактом. Провели те же операции, что и с водой [2].

На первом этапе технологических исследований с использованием ускоренной дробной мацерацией по методу противотока с применением 70% спирта этилового был получен жидкий экстракт листьев зизифуса с содержанием этанола около 63%.

Для целей приготовления бальзама-ополаскивателя полученный жидкий экстракт разбавляли водой, очищенной до 20% содержания спирта этилового. Данная концентрация этилового спирта соответствует требованиям нормативной документации, регламентирующей состав и требования к качеству жидких средств для ухода за полостью рта, и обеспечивает антимикробную стабильность продукта [1].

Полученное при этом водное разведение жидкого экстракта листьев зизифуса представляло собой неоднородный продукт с выпадением осадка БАВ.

В этой связи было принято решение использовать другую форму извлечения из листьев зизифуса — настойку с применением для экстрагирования сырья 40% спирта этилового. Настойку получали методом дробной мацерации, как описано выше. Содержание этилового спирта в полученной настойке оказалось, в среднем, равным 36%.

Приготовленная настойка также была разбавлена водой, очищенной до 20% содержания спирта этилового. При этом смешение настойки с водой очищенной не привело к изменению ее однородности, она сохраняла прозрачность и однородность.

На следующем этапе исследований в приготовленном и разбавленном водой, очищенной извлечения из листьев зизифуса растворяли субстанцию ЭМГПС. Субстанция ЭМГПС была получена с завода-производителя и соответствовала требованиям нормативной документации. Концентрация ЭМГПС в композиции была выбрана на основании данных научной литературы и составила 1%. ЭМГПС растворялся полностью без остатка с получением прозрачного раствора.

Уровень pH в полученном бальзамо-ополаскивателе измеряли до и после растворения субстанции ЭМГПС с помощью pH-метра фирмы MettlerToledo. До растворения pH составил 5,8, после растворения ЭМГПС — 5,4.

Однако органолептические свойства разрабатываемого бальзама при растворении субстанции ЭМГПС существенно изменялись, отчетливо проявлялся кислый вкус приготовленного состава.

В этой связи органолептические свойства бальзама корректировали с использованием пищевых ароматизаторов: «Зеленое яблоко», «Лимон», «Дыня», «Мята», «Виноград». Для выявления оптимальных органолептических свойств полученных композиций был использован метод экспертной оценки. Группе экспертов были представлены 6 образцов с бальзамом-ополаскивателем под соответствующими номерами. Эксперты проводили оценку вкуса и запаха полученных составов, в ходе которой выставили баллы от «1» — неудовлетворительно до «5» — отлично в зависимости от своих предпочтений.

Результаты данного исследования представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1 — Результаты экспертной оценки экспериментальных композиций бальзама-ополаскивателя по показателю «Запах»

№ образцов	Количество баллов				
	«1»	«2»	«3»	«4»	«5»
1. Без ароматизатора	1	1	5	4	-
2. «Зеленое яблоко»	-	1	6	3	1
3. «Лимон»	-	-	1	5	8
4. «Дыня»	-	-	1	2	6
5. «Мята»	-	-	-	3	7
6. «Виноград»	2	1	1	5	2

Таблица №2 — Результаты экспертной оценки экспериментальных композиций бальзама-ополаскивателя по показателю «Вкус»

№ образцов	Количество баллов				
	«1»	«2»	«3»	«4»	«5»
1. Без ароматизатора	5	5	1	-	-
2. «Зеленое яблоко»	2	5	3	-	1
3. «Лимон»	-	-	1	8	10
4. «Дыня»	-	1	3	4	4
5. «Мята»	-	1	1	5	6
6. «Виноград»	4	-	3	2	2

Как следует из данных таблиц 1,2, в результате экспертной оценки экспериментальных композиций бальзама-ополаскивателя установлено, что наиболее подходящими органолептическими свойствами обладал состав с добавлением ароматизатора «Лимон».

На заключительном этапе исследований проводили оценку качества выбранного оптимального состава бальзама-ополаскивателя в соответствии с требованиями ГОСТ Р 51577-2000 «Средства гигиены полости рта жидкие» (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты оценки качества бальзама-ополаскивателя

Наименование показателя	Характеристика и норма	Соответствие
1. Внешний вид	Однородная прозрачная жидкость	Соответствует
2. Цвет	Соответственный цвету жидкого СГПР данного наименования	Соответствует
3. Запах	Соответственный запаху жидкого СГПР данного наименования	Соответствует
4. Вкус	Соответственный цвету жидкого СГПР данного наименования	Соответствует
5. Водородный показатель pH	3,0-9,0	5,48
6. Массовая доля этилового спирта	Не более 60%	20%

Как видно из данных, представленных в таблице 3, приготовленный комбинированный бальзам-ополаскиватель для полости рта соответствовал требованиям, установленным нормативной документацией для данной категории продуктов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в ходе проведенных исследований разработан оптимальными компонентного состава комбинированного лечебно-профилактического бальзама-ополаскивателя для ухода за полостью рта на основе сочетания экстракционного комплекса БАВ листьев зизифуса и ЭМПС с оптимальными органолептическими свойствами. Было установлено, что оптимальной формой извлечения из листьев зизифуса для приготовления бальзама-ополаскивателя является настойка на 40% спирте этиловом. Выявлено, что наилучшие органолептические характеристики бальзама-ополаскивателя достигаются путем добавления ароматизатора «Лимон».

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. ГОСТ Р 51577-2000 «Средства гигиены полости рта жидкие» / [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.gostedu.ru/10977.html> (дата обращения: 18.03.2021).
2. Государственная фармакопея РФ XIV издание / [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://femb.ru>.
3. Белоусов Е.А. Сравнительный анализ ассортимента ополаскивателей для полости рта на российском и региональном рынках / Е.А.Белоусов, Е.П. Петухова, М.М. Карасёв, О.В. Белоусова, И.Г. Поморцева // Медицинское образование сегодня. — 2020. — №4. — С. 119-127.
4. Ковалевский, А. М. Эффективность применения при заболеваниях пародонта дополнительных жидких средств гигиены полости рта — ополаскивателей с экстрактами растений / А. М. Ковалевский, И. И. Латиф, В. А. Ковалевский // Институт стоматологии. — 2018. — № 4(81). — С. 56-59.
5. Лемецкая Т.И. Влияние мексидола на мягкие ткани полости рта в условиях стоматологической патологии / Т.И. Лемецкая, Т.В. Сухова, Ю.А. Петрович // Стоматология. — 2008. — №6. — С. 31-35
6. Лысенкова, И. И. Влияние лечебно-профилактических средств, содержащих мексидол, на состояние гигиены полости рта и тканей пародонта / И. И. Лысенкова, А. В. Лапатина, Б. Ф. Абдусаламова // DentalForum. — 2008. — № 3. — С. 41-44.

-
7. Минина С.А. Химия и технология фитопрепаратов / С.А. Минина, Е.А. Каухова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 99с.
 8. Сампиев, А. М. Флавоноиды листьев зизифуса настоящего / А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова, А. И. Шевченко // Химико-фармацевтический журнал. — 2020. — Т. 54. — № 8. — С. 13-17. — DOI 10.30906/0023-1134-2020-54-8-13-17.
 9. Твердохлебова, А. С. Листья зизифуса обыкновенного (*Ziziphus Jujubamill*) как перспективный источник биологически активных соединений / А. С. Твердохлебова [Текст] // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки. — Владикавказ: Веста, 2021. — С. 127-130.

РАЗРАБОТКА КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА КОМБИНИРОВАННОГО СИРОПА НА ОСНОВЕ ПЛОДОВ ШИПОВНИКА И ПЛОДОВ ЗИЗИФУСА

Организация: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Проектная команда: Никифорова Е.Б.¹, Шарпило Е.А.²

1. И.о. заведующая кафедрой фармации, кандидат фармацевтических наук, доцент

2. Ординатор кафедры фармации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

Стремительное развитие иммунологии в течение последних десятилетий стимулировало целенаправленное создание и активное изучение свойств лекарственных препаратов, оказывающих воздействие на иммунную систему. Современная иммунотерапия осуществляется с использованием иммуностропных средств природного, синтетического или генно-инженерного происхождения, оказывающими лечебный эффект на различные звенья иммунной системы.

Важным свойством иммуностропных препаратов является способность регулировать иммунный ответ организма, поскольку заболевания различной природы могут вызывать как понижение иммунной резистентности, так и ее активацию. При этом разнообразные сдвиги в системе иммунитета играют важную роль в хронизации многих заболеваний и развитии их осложнений. В этой связи данная группа лекарственных средств широко представлена витаминами, микроэлементами, адаптогенами и препаратами других фармакотерапевтических групп, обладающих этиотропными и патогенетическими свойствами. [1]

Достаточно широкими иммуностропными возможностями обладают лекарственные средства растительного происхождения, имеющие, к тому же, ряд существенных преимуществ по сравнению с синтетическими фармакологическими средствами. К таковым относятся их мягкое иммуномодулирующее действие, низкая токсичность, широкий спектр активности, обусловленный способностью потенцировать функции иммунной и нейроэндокринной систем, благодаря наличию целого комплекса биологически активных веществ. Конкурентное преимущество фитотерапии перед другими методами лечения обусловлено биологическим родством между физиологически активными веществами растений и животных организмов, поливалентностью действия препаратов растительного происхождения и возможностью терапии ими не только основного, но и сопутствующих заболеваний, а также допустимостью использования большинства фитосредств с профилактической целью в качестве адаптогенов. Растительные средства способны существенно дополнять классическое медикаментозное лечение, позволяя при этом достигать необходимых положительных результатов путем использования меньших доз лекарственных препаратов, снижать риск развития их побочных эффектов, более полноценно восстанавливать нарушенные функции органов и систем, ускоряя процессы выздоровления организма в целом. Широта терапевтического действия лекарственных растений создает возможности для их длительного и достаточно безопасного применения. При этом следует отметить, что технологии получения и стандартизация лекарственных средств растительного происхождения являются гораздо более экономичными выгодными в сравнении с препаратами на основе синтетических и полусинтетических субстанций. [2]

Широко известным и всесторонне изученным растительным сырьем с иммуностропными свойствами являются плоды шиповника, применяемые в качестве источника аскорбиновой кислоты. Кроме того, плоды шиповника богаты содержанием полифенольных соединений. Благодаря наличию в их составе аскорбиновой кислоты и веществ полифенольной природы, плоды шиповника оказывают выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие. Отмечены его положительные эффекты при заболеваниях печени, желчного пузыря. Применение плодов шиповника и препаратов на его основе нормализует секрецию органов ЖКТ, оказывают седативное, кровоостанавливающее воздействие, стимулирует иммунную систему. Кроме того, выявлены антиартритические, противоопухолевые, мочегонные и другие свойства данного растительного сырья. [3,4]

Еще одним заслуживающим внимания природным источником ценных биологически активных веществ (БАВ) с иммуностропными свойствами являются плоды зизифуса, проявляющие противовоспалительное, мягчительное, противокашлевое действие. В этой связи, плоды зизифуса используются для лечения заболеваний дыхательных путей, при коклюше, бронхите, одышке, а также при гипертонии, для укрепления сосудов, снижения их хрупкости и укрепления иммунитета. [5,6]

Таким образом, плоды шиповника и плоды зизифуса могут быть рассмотрены в качестве источников БАВ с иммуностропными свойствами.

Следует отметить, что в настоящее время фитопрепараты представлены широким ассортиментом лекарственных форм: жидкими в виде экстрактов, настоек, сиропов; твердыми в виде таблеток, капсул, гранул, порошков, сборов; мягкими, в виде мазей и гелей. При этом, одной из часто востребованных лекарственных форм препаратов, приготовленных на основе растительного сырья, являются сиропы. Сиропы обладают обволакивающим эффектом, за счет вязкой консистенции увеличивается срок действия активных веществ, благодаря постепенному усваиванию. Простота технологии, возможность изготовления сиропов с разнообразным составом, скорректированные органолептические свойства создают основания для увеличения ассортимента сиропов. [7]

С учетом изложенного выше, представляется целесообразной разработка иммуностропного лекарственного препарата на основе комплекса БАВ плодов шиповника и плодов зизифуса в форме сиропа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования являлись плоды шиповника промышленного производства и плоды зизифуса собственной заготовки. В качестве экстрагентов для получения извлечений из исходного сырья использовали воду очищенную, а также спирт этиловый 25% и 40% концентрации. Изучение содержания экстрактивных веществ, аскорбиновой кислоты в исследуемых объектах проводили по методикам Государственной Фармакопеи XIV издания. Исследование фенольных соединений проводили спектрофотометрически. Микробиологическую чистоту сиропа исследовали в соответствии с указаниями ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота». Определение эффективности консерванта в составе сиропа осуществляли согласно ОФС.1.2.4.0011.15 «Определение эффективности антимикробных консервантов». Повторный контроль показателей микробиологической чистоты сиропа осуществляли в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств». [10,11]

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

На первом этапе исследований устанавливали наиболее подходящий экстрагент для получения извлечений из плодов шиповника и плодов зизифуса, способных обеспечить оптимальную комбинацию БАВ для получения разрабатываемого сиропа. С этой целью устанавливали содержание экстрактивных веществ, извлекаемых из изучаемых видов сырья, различными экстрагентами: водой очищенной, спиртом этиловым 25% и 40%. (таблица 1).

Таблица 1 — Результаты определения содержания экстрактивных веществ в плодах шиповника и плодах зизифуса

Экстрагент	Содержание экстрактивных веществ, %		
	Плоды шиповника	Плоды зизифуса	Смесь плодов шиповника и плодов зизифуса 1:1
Вода очищенная	39,9±0,8	69,6±1,39	55,3±1,11
Спирт этиловый 25%	37,7±0,75	79,5±1,59	57,3±1,15
Спирт этиловый 40%	19,7±0,39	81,0±1,62	52,1±1,04

Как следует из данных таблицы 1, найдено, что количество экстрактивных веществ в водном извлечении из плодов зизифуса составило 69,6%, плодов шиповника — 39,9%. Спирт этиловый 25% извлекал из плодов зизифуса — 79,5% экстрактивных веществ, плодов шиповника — 37,3%. Экстракция 40% спиртом этиловым приводила к извлечению экстрактивных веществ из плодов зизифуса на уровне 81,0%, из плодов шиповника — 19,7%.

Вместе с тем была изучена возможность получения полиэкстракта, для чего исследовалось содержание экстрактивных веществ, извлекаемых указанными выше экстрагентами из смеси плодов шиповника и плодов зизифуса в соотношении 1:1. Установлено, что водой очищенной извлекалось из данной комбинации растительного сырья 55,3% экстрактивных веществ, спиртом этиловым 25% и 40%, соответственно, 57,3% и 52,1%.

Наряду с исследованием экстрактивных веществ, в полученных извлечениях определяли содержание аскорбиновой кислоты (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты определения содержания кислоты аскорбиновой в плодах зизифуса и плодах шиповника

Экстрагент	Содержание экстрактивных веществ, %		
	Плоды шиповника	Плоды зизифуса	Смесь плодов шиповника и плодов зизифуса 1:1
Вода очищенная	39,9±0,8	69,9±1,39	55,3±1,11
Спирт этиловый 25%	37,7±0,75	79,5±1,59	57,3±1,15
Спирт этиловый 40%	19,7±0,39	81,0±1,62	52,1±1,04

Кроме того, полученные извлечения изучали с точки зрения содержания фенольных соединений (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты определения содержания фенольных соединений в плодах зизифуса и плодах шиповника

Объекты исследования	Содержание фенольных соединений, %		
	Вода очищенная	Спирт этиловый 25%	Спирт этиловый 40%
Плоды зизифуса	0,11±0,0022	0,13±0,0036	0,57±0,0114
Плоды шиповника	0,23±0,0046	0,29±0,0058	0,18±0,0036
Смесь плодов шиповника и плодов зизифуса 1:1	0,18±0,0036	0,26±0,0052	0,125±0,0025

В результате исследований найдено, что максимальное количество кислоты аскорбиновой и фенольных соединений экстрагировалось из плодов шиповника и плодов зизифуса 25% спиртом этиловым.

Анализ полученных данных позволил сделать вывод о том, что использование воды очищенной и спирта этилового 25% обеспечивает наиболее высокие показатели извлечения экстрактивных веществ и целевых групп БАВ из плодов шиповника и плодов зизифуса, как в случае обработки каждого из видов сырья, так и в случае их комбинации. При этом, следует учитывать тот факт, что использование 25% спирта этилового обеспечивает одно из существенных технологических преимуществ: извлечение в данном случае содержит гораздо меньше сопутствующих веществ, упрощает очистку вытяжки и обеспечивает получение более стабильного продукта.

Таким образом, проведенные исследования по разработке компонентного состава сиропа иммуностропного действия на основе плодов шиповника и плодов зизифуса. Установлено, что наиболее подходящим извлечением для создания данного лекарственного препарата является полиэкстракт, полученный 25% спиртом этиловым из смеси плодов шиповника и зизифуса в соотношении 1:1.

Следующий важный этап исследований был посвящен обеспечению микробиологической чистоты разработанного сиропа как одной из важных составляющих обеспечения его стабильности на всех этапах жизненного цикла. Данная задача решалась выбором подходящего для данного сиропа консервирующего агента. [8,9]

Подбор консерванта для сиропа проводили следующим образом, в асептических условиях с применением тест-штаммов государственной коллекции патогенных микроорганизмов (ГКПМ) и Российской коллекции патогенных грибов (РКПГ), Россия: *Escherichia coli* (ГКПМ 240533), *Salmonella enterica subsp. enterica serovar abony* (ГКПМ 100329), *Pseudomonas aeruginosa* (ГКПМ 190155), *Staphylococcus aureus* (ГКПМ 201108), *Candida albicans* (ГКПМ 303903 или ГКПМ 303901), *Aspergillus brasiliensis* (РКПГБ106).

Для проведения исследований применяли следующие питательные среды: соевоказеиновый агар или среду №1 сухую для контроля микробной загрязненности — для выращивания бактерий, агар Сабуро с глюкозой или среду N 2 сухую для контроля микробной загрязненности — для выращивания дрожжевых и плесневых грибов.

Согласно требованиям ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота» сироп на основе ЖКЭ плодов шиповника и плодов зизифуса по микробиологической чистоте должен быть отнесен к категории ЗБ — препараты для приема внутрь из сырья природного происхождения (животного, растительного или минерального), уровень микробной загрязненности которого невозможно снизить в процессе предварительной обработки. Принадлежность к данной категории означает, что разработанный сироп должен соответствовать следующим нормам микробиологической чистоты: общее число аэробных микроорганизмов — не более 10⁴ КОЕ в 1 г (мл);

общее число дрожжевых и плесневых грибов — не более 10² КОЕ в 1 г (мл); энтеробактерий, устойчивых к желчи, — не более 10² КОЕ в 1 г (мл); отсутствие *Escherichia coli* в 1 г (мл); отсутствие бактерий рода *Salmonella* spp. в 10 г (мл); отсутствие *Staphylococcus aureus* в 1 г (мл).

Изучение микробиологической чистоты разработанного сиропа на первом этапе проводили в отсутствие в его составе консерванта. Сироп упаковывали в стеклянные флаконы из оранжевого стекла, укупоривали пластмассовыми крышками и хранили в прохладном, защищенном от света месте. Повторный контроль показателей его микробиологической чистоты осуществляли каждые три месяца. Результаты исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Результаты исследования микробиологической чистоты сиропа с ЖКЭ плодов шиповника и плодов зизифуса

Показатель	Норматив	Срок хранения, мес.	
		свеж.	3 мес.
Общее число аэробных микроорганизмов	не более 10 ⁴ КОЕ	соотв.	не соотв.
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	не более 10 ² КОЕ	соотв.	не соотв.
Энтеробактерии, устойчивые к желчи	не более 10 ² КОЕ	соотв.	соотв.
<i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	соотв.	соотв.
Бактерии рода <i>Salmonella</i> spp.	отсутствуют	соотв.	соотв.
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	соотв.	соотв.

Примечание: свеж. — свежеприготовленный сироп; соотв. — соответствует.

Данные таблицы 4 свидетельствуют о том, что уже через 3 месяца хранения сиропа отмечалась его избыточная контаминация аэробными микроорганизмами, дрожжевыми и плесневыми грибами, что свидетельствовало о необходимости обеспечения микробиологической стабильности данной лекарственной формы путем введения консерванта в ее состав.

В роли консерванта разрабатываемого сиропа был апробирован калия сорбат. Данный консервант довольно часто используется в лекарственных средствах для внутреннего применения и пищевых продуктах, безопасен для здоровья человека, легко растворим в воде и характеризуется высокой угнетающей способностью по отношению к аэробным бактериям, дрожжевым и плесневым грибам.

Калия сорбат добавляли в состав сиропа в концентрации 0,05%; 0,1% и 0,2%. Результаты исследования по определению эффективности консервирования сиропа различными концентрациями калия сорбата приведены в таблице 5.

Таблица 5 — Результаты определения эффективности консервирования сиропа с ЖКЭ плодов шиповника и плодов зизифуса

Показатель	Норматив	Срок хранения, мес.				
		свеж.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Концентрация калия сорбата 0,05%						
Общее число аэробных микроорганизмов	не более 10 ⁴ КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	не соотв.	не соотв.
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	не более 10 ² КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.

Показатель	Норматив	Срок хранения, мес.				
		свеж.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Энтеробактерии, устойчивые к желчи	не более 10 ² КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
<i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	отс.	отс.	отс.	отс.	отс.
Бактерии рода <i>Salmonella</i> spp.	отсутствуют	отс.	отс.	отс.	отс.	отс.
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	отс.	отс.	отс.	отс.	отс.
Концентрация калия сорбата 0,1%						
Общее число аэробных микроорганизмов	не более 10 ⁴ КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	не более 10 ² КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Энтеробактерии, устойчивые к желчи	не более 10 ² КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
<i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	отс.	отс.	отс.	отс.	отс.
Бактерии рода <i>Salmonella</i> spp.	отсутствуют	отс.	отс.	отс.	отс.	отс.
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	отс.	отс.	отс.	отс.	отс.
Концентрация калия сорбата 0,2%						
Общее число аэробных микроорганизмов	не более 10 ⁴ КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	не более 10 ² КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Энтеробактерии, устойчивые к желчи	не более 10 ² КОЕ	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
<i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	отс.	отс.	отс.	отс.	отс.
Бактерии рода <i>Salmonella</i> spp.	отсутствуют	отс.	отс.	отс.	отс.	отс.
<i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	отс.	отс.	отс.	отс.	отс.

Примечание: свеж. — свежеприготовленный сироп; отс. — отсутствует; соотв. -соответствует, не соотв. — не соответствует.

Как видно из данных таблицы 5, показатели микробиологической чистоты разрабатываемого сиропа в присутствии консерванта калия сорбата существенно улучшились. Даже в минимальной испытанной концентрации калия сорбата 0,05% сироп по микробиологическим показателям соответствовал требованиям нормативной документации на протяжении 6 месяцев хранения. Однако, при повторном контроле показателей через 9 месяцев хранения наблюдалась избыточная контаминация сиропа данного состава аэробной микрофлорой. В свою очередь, образцы сиропа с содержанием 0,1% и 0,2% калия сорбата сохраняли микробиологическую чистоту в течение всего периода испытаний на протяжении 1 года. В этой связи, основываясь на стремлении соблюсти баланс эффективности и безопасности консерванта, представлялось оправданным включить калия сорбат в состав сиропа с жидким экстрактом плодов шиповника и плодов зизифуса в концентрации 0,1%.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведено исследование по разработке компонентного состава комбинированного сиропа на основе плодов шиповника и плодов зизифуса.

Установлено, что наиболее подходящим извлечением для создания данного лекарственного препарата является полиэкстракт, полученный спиртом этиловым из смеси плодов шиповника и зизифуса в соотношении 1:1.

Обоснована необходимость добавления консерванта для обеспечения микробиологической стабильности разработанного сиропа, так как показатели его контаминации аэробными бактериями и дрожжевыми грибами превышали установленные нормативы уже через 3 месяца хранения.

Установлено, что введение в состав сиропа калия сорбата в концентрации 0,1% обеспечивает соответствие показателей его микробиологической чистоты требованиям нормативной документации в течение 1 года хранения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Зайцев А.А., Акимкин В.Г., Тутельян А.В., Марьин Г.Г. Актуальные вопросы эпидемиологии, фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций // РМЖ. Медицинское обозрение. -2018. — № 11. — С. 53-57.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 02.12.2021).
3. Расулова, Ф. Г., Собитова З.Ю. Шиповник и его лечебные свойства // Моя профессиональная карьера. — 2021. — Т. 1. — № 22. — С. 64-69.
4. Kutakova N.A., Morozkova I.A., Vasiljeva N.N., Bashkina I.E., Aleksandrova Yu.V. Phenolic compounds in barberry and wild rose fruits / N. A. Kutakova, I. A. Morozkova, N. N. Vasiljeva [et al.] // Lesnoy zhurnal (Russian Forestry Journal). — 2019. — № 5(371). — P. 115-124. DOI: 10.17238/issn0536-1036.2019.5.115.
5. Сампиев, А. М. Флавоноиды листьев зизифуса настоящего / А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова, А. И. Шевченко // Химико-фармацевтический журнал. — 2020. — Т. 54. — № 8. — С. 13-17. DOI: 10.30906/0023-1134-2020-54-8-13-17.
6. Левон В.Ф., Карнатовская М.Ю. Содержание фенольных соединений и флавоноидов в листьях и побегах *Ziziphus jujube mill* // Бюллетень государственного никитского ботанического сада. — 2013. — №109. — С. 65-69.
7. Шарпило Е.А. Разработка компонентного состава сиропа иммуностропного действия // Материалы 82-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием студенческого научного общества им. профессора Н.П. Пятницкого (г. Краснодар, 13-14 мая 2021 г.). — 2021. — С. 403-404.
8. Домнина Ю. М., Суслов В. В., Грамматикова Н. Э., Кедик С. А. Оценка микробиологической чистоты назального спрея, содержащего налтрексона гидрохлорид // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2020. — 9(4) — С. 15-20. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-4-116-120.
9. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б., Пантелеева Е.С. Обзор современных стабилизаторов микробиологической устойчивости // Химико-фармацевтический журнал. — 2019. — Т. 53. — № 6. — С. 54-61. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-6-54-61.

-
10. Сампиев А. М., Никифорова Е.Б., Шевченко А.И. Разработка технологии получения суммарного фитопрепарата из листьев зизифуса настоящего // Медикофармацевтический журнал Пульс. — 2020. — Т. 22. — № 5. — С. 83-87. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-5-83-87.
 11. Государственная фармакопея РФ XIV издание [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://femb.ru>.

ИНТЕРНЕТ-ЦЕНТРЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ РЕШЕНИЙ ПАЦИЕНТОВ И ВРАЧЕЙ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

Организация: ООО «МЕДИЦИНА И ТЕЛЕСИСТЕМЫ»

Проектная команда: Николаев Е.И.¹, Николаева Н.А.

1. Кандидат технических наук, Генеральный директор

ВВЕДЕНИЕ

Медицинская диагностика базируется на анализе и дешифровке различных изображений, характеризующих состояние органов, тканей и клеток тела пациента [1]. Все изображения пациента врач воспринимает в виде соответствующих визуальных образов — в состоянии здоровья в виде «нормы», а в состоянии болезни пациента — в виде визуальных образов патологий. Формированию визуальных образов патологий предшествует поиск, обнаружение и распознавание видимых зрению врача их диагностических признаков. Поэтому характеристики зрительного обнаружения напрямую определяют как проценты выявления, так и проценты пропуска ранних стадий патологий, являющихся соответствующими отклонениями признаков здоровья.

Известно, что вероятности зрительного обнаружения $P_o(t)$ и пропуска $P_n(t)$ видимого малоконтрастного объекта зависят от времени его поиска t

$$P_o(t) = 1 - \exp(-t/t_{cp}),$$

$$P_n(t) = 1 - P_o(t) = \exp(-t/t_{cp})$$

где t_{cp} — среднее время поиска, зависящее от соотношений параметров объекта и поля изображения на сетчатках глаз [2].

Фундаментальным свойством зрительного обнаружения является правило «золотого сечения», так как при $t = t_{cp}$

$$P_o(t_{cp}) / P_n(t_{cp}) = 0,63 / 0,37 \sim 1 / 0,63$$

При зрительном обнаружении правило «золотого сечения» применимо только для поиска малоконтрастного объекта на тестовом поле известной яркости, определяющей яркость адаптации зрения. В реальных же изображениях наблюдается эффект «волны» зрительного обнаружения, приводящий к снижению вероятности (процента) зрительного обнаружения и увеличению процентов пропуска малоконтрастных объектов для яркостей, больших и меньших яркости адаптации зрения [3]. В результате при визуальном анализе диагностических изображений пациентов от 40 до 60% пропуска малоконтрастных признаков ранних стадий патологий не зависят от квалификации врача, а определяются характеристиками его зрительного обнаружения. При увеличении среднего времени поиска в 2 раза вероятность зрительного обнаружения увеличивается на 37%, а если в 3 раза — на 50%. Поэтому для снижения пропуска ранних стадий патологий и врачебных ошибок используют «второе мнение» врача-эксперта [4] и «третье мнение» искусственного интеллекта (ИИ) [5]. Алгоритмы ИИ «обучаются» врачом-экспертом или «самообучаются» по разметкам визуальных образов признаков патологий при ретроспективных исследованиях диагностических изображений пациентов [6 — 8].

В системах медицинской визуализации для снижения процентов пропуска признаков ранних стадий патологий и врачебных ошибок используют сочетания преимуществ визуального и машинного анализа и распознавания диагностических признаков [9].

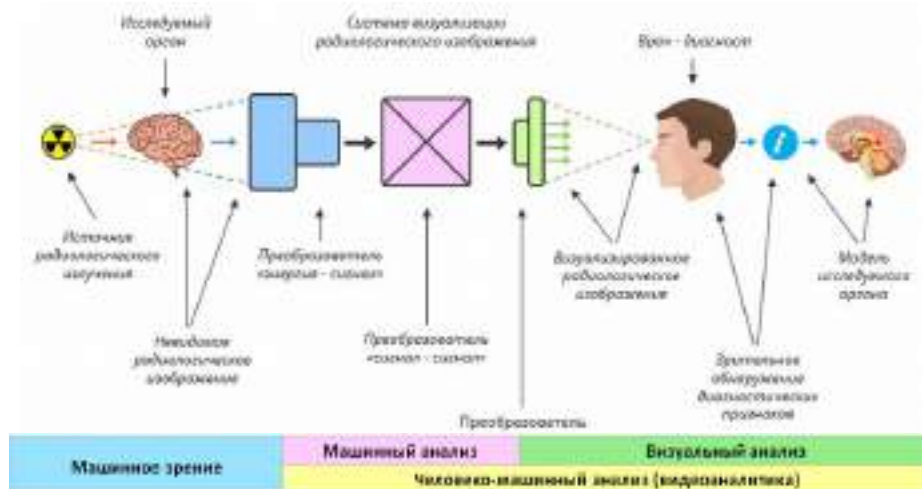


Рисунок 1 — Диагностическая цепочка при визуализации радиологического изображения.

Телевизионные методы анализа изображений пациентов позволяют врачам в режиме реального времени многократно увеличить контрастную чувствительность и градационную разрешающую способность комплекса «пациент — система медицинской визуализации — врач» за счёт цветового пространства монитора, временных и пространственных характеристик зрительного обнаружения [10, 11]. Это повышает выявляемость малоконтрастных признаков ранних стадий патологий и снижает врачебные ошибки при телевизионном анализе диагностических изображений пациентов [12 — 16].

Дистанционно информацию о состоянии здоровья пациентов врачи могут получать лишь благодаря своему зрению и слуху [17]. Повышение эффективности телемедицинских технологий «пациент — врач» и «врач — врач» возможно при использовании телевизионных технологий, позволяющих в режиме реального времени сочетать преимущества визуального и машинного анализа изображений пациентов с преимуществами человеческого и искусственного интеллекта при их дешифровке [18, 19].

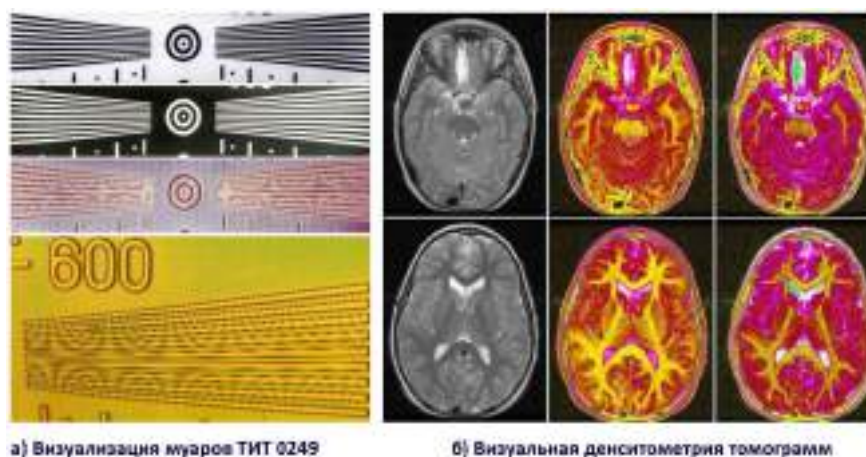


Рисунок 2 — Увеличение градационного разрешения при телевизионной раскраске изображений.

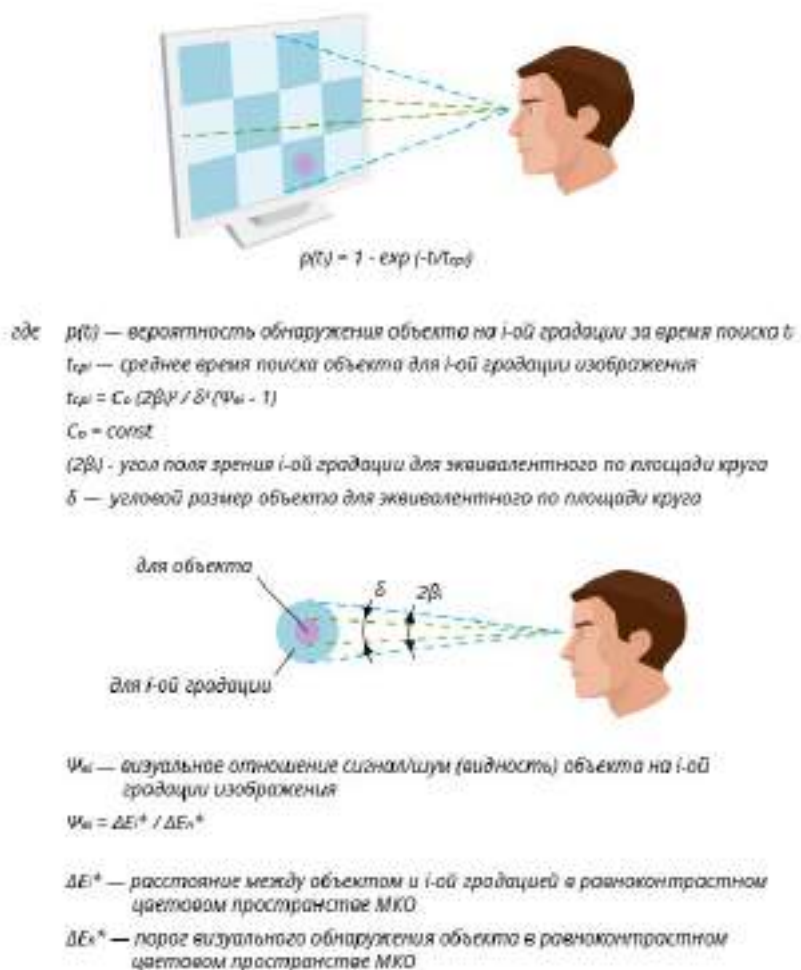


Рисунок 3 — Имитационная модель зрительного обнаружения стандартного наблюдателя МКО.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА И ПУТИ ЕЁ ДОСТИЖЕНИЯ

Целью настоящего исследования является методика имитационного моделирования и синтеза эффективных телемедицинских технологий «пациент — врач» и «врач — врач» с логически прозрачными алгоритмами видеоаналитики и искусственного интеллекта, имитирующими телевизионные алгоритмы зрительного обнаружения и распознавания визуальных образов.

ФОРМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

В медицине типовыми диагностическими задачами являются поиск и обнаружение (выявление), пространственная локализация и распознавание, анализ изменений во времени визуальных образов признаков здоровья и патологий в изображениях органов, тканей и клеток тела человека. Методика имитационного моделирования и синтеза телевизионных систем для эффективного решения врачами типовых диагностических задач анализа рентгеновских снимков, включающих и анализ изменений плотности, апробирована в составе серийной установки для анализа рентгенограмм УАР-2 [20, 21].



Рисунок 4 — Установка для анализа рентгенограмм УАР-2.

Эффективность алгоритмов видеоаналитики и искусственного интеллекта при решении диагностических задач оценивают процентами выявления патологий и ошибочных диагнозов у больных и здоровых, точностью и скоростью выявления признаков патологий, снижением затрат [22 — 26].

При визуальном анализе изображений наиболее общей характеристикой деятельности человека является зрительная работоспособность, определяемая вероятностью правильных действий человека в единицу времени [2]. Сравнительную оценку эффективности визуальных, машинных и человеко-машинных технологий решения типовых диагностических задач необходимо проводить по критерию «результат/затраты» в координатах точности, времени и цены решения [27].

Типовые задачи анализа изображений	Варианты		
	Человек	Машина	Человек + машина
Поиск признаков	Хуже	Лучше	Средне
Обнаружение	Хуже	Лучше	Средне
Локализация	Средне	Хуже	Лучше
Распознавание	Средне	Хуже	Лучше
Выявление изменений	Хуже	Средне	Лучше

Рисунок 5 — Сравнительная оценка эффективности методов видеоаналитики.

Алгоритмы визуального анализа и дешифровки диагностических изображений пациентов врачи определяют по известным им методикам исходя из своих знаний о визуальных образах признаков здоровья и патологий [28].

Алгоритмы машинной видеоаналитики и искусственного интеллекта, базы данных и знаний по изменениям визуальных образов диагностических признаков формируются при ретроспективных исследованиях диагностических изображений пациентов [6].

Алгоритмы человеко-машинной видеоаналитики и человеко-машинного интеллекта синтезируются по результатам предварительного тестирования эффективности решения диагностических задач пользователями и алгоритмами видеоаналитики и искусственного интеллекта [23].

В телемедицинских технологиях «пациент — врач» и «врач — врач» эффективность человеко-машинных алгоритмов анализа и дешифровки изображений пациентов определяется слабым звеном и поэтому должна обеспечиваться предварительным:

- определением и корректировкой яркостных, цветовых, пространственных и временных искажений систем медицинской визуализации и телемедицинских каналов связи «пациент — врач» и «врач — врач» по изображениям тестовых фантомов;

- оценкой точностей визуального и машинного обнаружения и распознавания диагностических признаков здоровья и патологий в тестовых изображениях и сравнительной оценкой эффективностей в координатах точности, времени и цены;

- выбором эффективных алгоритмов человеко-машинной видеоаналитики и искусственного интеллекта, адаптивных под решаемые пациентами и врачами диагностические задачи с учётом результатов тестирования их знаний и навыков.

Для решения типовых диагностических задач эффективные телемедицинские технологии «пациент — врач» и «врач — врач» позволяют синтезировать Интернет-центры интеллектуальной поддержки решений пациентов и врачей в реальном времени [29, 30].

Интернет-центры интеллектуальной поддержки решений пациентов и врачей позволяют создать единое информационное пространство для эффективного решения типовых задач охраны и восстановления здоровья всеми его «стражами» — пациентами, врачами и организаторами здравоохранения.

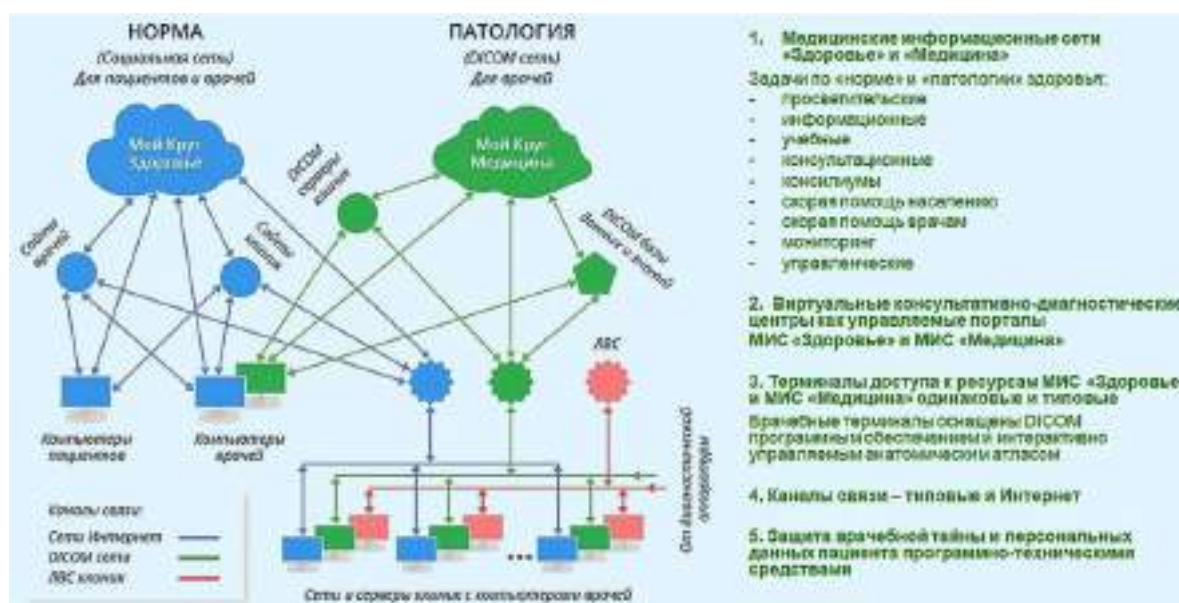


Рисунок 6 — Интернет-центры интеллектуальной поддержки решений пациентов и врачей.

В России в приоритете единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) решение управленческих задач через различные специализированные информационные системы, начиная с медицинских и фармацевтических

информационных систем [31]. Оценка эффективности ЕГИСЗ по выигрышам в точности, времени и цене решения пациентами и врачами типовых диагностических задач указывает на наличие резервов в ЕГИСЗ для повышения клинической, экономической и временной эффективности медицинской помощи населению России. Алгоритмы эффективного автоматизированного управления лечебно-диагностическим процессом, начиная с уровня лечащих врачей медицинских организаций и обеспечивающие повышение клинической, экономической и временной эффективности медицинской помощи населению города Тюмени были внедрены в 1998 году [32 — 34].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Единое для пациентов и врачей и единое машинное описание признаков здоровья и патологий в виде пространственно-временных изменений яркостных, цветовых и геометрических параметров визуальных образов — основа эффективных телемедицинских технологий «пациент — врач» и «врач — врач», позволяющих синтезировать Интернет-центры интеллектуальной поддержки решений пациентов и врачей в реальном времени.
2. Алгоритмы видеоаналитики и искусственного интеллекта на нейронных сетях логически непрозрачны для пациентов и врачей и имитируют алгоритмы зрительного обнаружения и распознавания врачей — экспертов, участвовавших в разметке визуальных образов признаков здоровья и патологий в диагностических изображениях пациентов.
3. Отличия алгоритмов видеоаналитики и искусственного интеллекта, имитирующих телевизионные алгоритмы зрительного обнаружения и распознавания визуальных образов стандартным наблюдателем МКО, от алгоритмов видеоаналитики и искусственного интеллекта на нейронных сетях, имитирующих алгоритмы зрительного обнаружения и распознавания врачей — экспертов, участвовавших в разметке визуальных образов признаков здоровья и патологий в диагностических изображениях пациентов:
 - логическая прозрачность для пациентов и врачей при решении типовых диагностических задач анализа и дешифровки изображений пациентов;
 - адаптация под все типовые диагностические задачи анализа и дешифровки изображений пациентов;
 - адаптация под знания и навыки пациентов и врачей при анализе и дешифровке изображений пациентов, содержащих диагностические признаки патологий;
 - адаптация к искажениям визуальных образов диагностических признаков здоровья и патологий системами медицинской визуализации и телемедицинскими каналами связи;
 - выявление и сравнение параметров визуальных образов диагностических признаков здоровья и патологий для принятия решения о стадиях патологий;
 - использование при разметке визуальных образов признаков здоровья и патологий в диагностических изображениях телевизионных анализаторов, позволяющих многократно повысить контрастную чувствительность и градиционную разрешающую способность комплекса «изображение пациента — телевизионный анализатор — зрение врача — эксперта»;
 - выбор различных вариантов человеко-машинной коллаборации для эффективного анализа и дешифровки диагностических изображений пациентов

с применением как машинных баз данных и знаний, так и баз данных и знаний пациентов и врачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Методика имитационного моделирования и синтеза телемедицинских технологий «пациент — врач» и «врач — врач» с алгоритмами видеоаналитики и искусственного интеллекта, имитирующими телевизионные алгоритмы зрительного обнаружения и распознавания визуальных образов стандартным наблюдателем МКО, обсуждена на XII Петербургском Международном Инновационном Форуме [35], на платформах «Сильные идеи для нового времени» [36] и экспертно-аналитической системы НТИ [37].
2. Алгоритмы видеоаналитики и искусственного интеллекта телемедицинских технологий «пациент — врач» и «врач — врач» для снижения врачебных ошибок и повышения выявляемости ранних стадий патологий должны быть логически прозрачными, адаптивными к требуемым точности, времени и цены решения диагностических задач, искажениям визуальных образов признаков здоровья и патологий, результатам предварительного тестирования знаний и навыков пациентов и врачей.
3. Использование врачом-экспертом телевизионных анализаторов при разметке визуальных образов диагностических признаков здоровья и патологий для разработки баз данных и знаний по их изменениям и последующего синтеза алгоритмов искусственного интеллекта позволяет многократно повысить их контрастную чувствительность и градационную разрешающую при анализе и дешифровке диагностических изображений.
4. Оценка эффективности решения диагностических задач в координатах точности, времени и цены связывает между собой клиническую, экономическую и временную эффективность телемедицинских технологий «пациент — врач» и «врач — врач».
5. Направления использования результатов в медицинской науке:
 - разработка и стандартизация баз данных и знаний по изменениям визуальных образов признаков здоровья и патологий в диагностических изображениях пациентов;
 - разработка эффективных человеко-машинных сценариев анализа и дешифровки диагностических изображений пациентов, адаптивных к решаемым пациентам и врачами диагностическим задачам, их знаниям и навыкам.

Направления использования результатов в клинической практике:

- внедрение автоматизированных систем управления лечебно-диагностическим процессом, обеспечивающих клиническую, экономическую и временную эффективность медицинской помощи пациентам, начиная с уровня лечащего врача;
- оперативное внедрение научных результатов, полученных методами доказательной медицины согласно п.5.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Инновационные решения компании Siemens Healthineers для медицинской визуализации [<https://www.siemens-healthineers.com/ru/medical-imaging>].
2. Травникова Н.П. Эффективность визуального поиска. М.: Машиностроение, 1985.
3. Джадд Д., Вышецки Г. Цвет в науке и технике. М.: «Мир», 1978 г.

4. Международная медицинская экспертиза на Интернет-платформе для выявления ошибочного диагноза [<https://www.diagnose.me/ru/>].
5. «Третье Мнение» — разработчик систем поддержки принятия врачебных решений и программных продуктов для управления качеством оказания медицинской помощи на основе технологий искусственного интеллекта [<https://thirdopinion.ai/>].
6. Карпов О. Э., Храмов А. Е. Информационные технологии, вычислительные системы и искусственный интеллект в медицине. М.: ДПК Пресс, 2022.
7. ИИ-сервисы в лучевой диагностике [<https://mosmed.ai/>].
8. Регламент подготовки наборов данных с описанием подходов к формированию репрезентативной выборки данных. Часть 1. Препринт № ЦДТ — 2021 — I. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». НПКЦ ДиТ ДЗМ, Москва, 2021.
9. Альманах «Искусственный интеллект». Аналитический сборник №11 «ИИ в здравоохранении», сентябрь 2022, Центр компетенций НТИ «Искусственный интеллект», МФТИ, Москва. Электронная версия [<http://www.aireport.ru/>].
10. Николаев Е.И. Анализ и синтез амплитудных характеристик цветовых контрасторов полутонных изображений. «Техника средств связи», сер. «Техника телевидения», 1987, вып. 4, с. 29 — 38.
11. Николаев Е.И. Потенциальные возможности цветовых контрасторов чёрно-белых телевизионных изображений. «Техника средств связи», сер. «Техника телевидения», 1988, вып. 3, с. 31 — 38.
12. Амосов И.С. и др. Цветовая дешифровка рентгенограмм органов грудной полости у больных экссудативным перикардитом. Вестник рентгенологии и радиологии, 1986, №4, с. 38-43.
13. Мирзамамедов С.А. Ранние рентгенологические признаки сарком костей (цветовое денситометрическое и микрорентгенографическое исследование). Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Обнинск, НИИ мед. радиологии АМН СССР, 1987.
14. Коссовой А.Л. Объективизация рентгенологической диагностики заболеваний околоносовых пазух. Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Обнинск, НИИ мед. радиологии АМН СССР, 1989.
15. Амосов И.С., Дегтярев В.А., Борисова Л.С., Николаев Е.И. и др. Методика и техника цветовой дешифровки рентгенограмм (Методические рекомендации). Обнинск, НИИ мед. радиологии АМН СССР, 1990.
16. Афанасова Н.В. и др. Цветовая дешифровка черно-белых рентгенограмм органов грудной полости в норме. Пульмонология. 2001, №2, с. 36 — 39.
17. Владзимирский А.В. Телемедицина: Curatio Sine Tempora et Distantia. М., 2016.
18. Секарева И.В. Значение телевидения как средства массовой коммуникации. Сетевое издание «Современные проблемы науки и образования», 2013, № 5 [<https://science-education.ru/ru/issue/view?id=111>].
19. Николаев Е.И. Дешифровка медицинских изображений: проблемы и пути повышения эффективности ранней диагностики. Труды IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Том 9, часть 2, 20 — 22 ноября 2014, с. 473 — 475.
20. Данилов В.А., Николаев Е.И. и др. Установка для анализа рентгенограмм УАР-2. «Техника средств связи», сер. «Техника телевидения», 1985, вып. 5, с. 92-97.
21. Николаев Е.И. Исследование и разработка методов и двухканальных телевизионных систем цветового кодирования полутонных изображений. Автореферат диссертации

- на соискание ученой степени кандидата технических наук. Ленинград, ЛЭТИ им. В.И.Ульянова (Ленина), 1989.
22. ГОСТ Р 59921.1-2022. Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Часть 1. Клиническая оценка.
 23. The National Artificial Intelligence Research and Development Strategic Plan. Executive Office of the President of the United States, October 13, 2016.
 24. Sendak M.P., D'Arcy J., Kashyap S. et al. A path for translation of machine learning products into healthcare delivery // *EMJ Innov.* 2020. № 10. P. 1–14. DOI: 10.33590/emjinnov/19-00172.
 25. Lee D.H., Yoon S.N. Application of artificial intelligence-based technologies in the health-care industry: Opportunities and challenges // *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021. Vol. 18, №1. P. 271.
 26. Victoria Zinchenko and etc. Changes in software as a medical device based on artificial intelligence technologies. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* (2022) 17:1969–1977 [<https://doi.org/10.1007/s11548-022-02669-1>].
 27. Николаев Е.И. К единой оценке качества радиологических систем / Сб. науч. трудов. Невский радиологический форум «Новые горизонты» (7-10 апреля 2007). Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2007, с. 742 — 744.
 28. Линденбратен Л.Д. Методика изучения рентгеновских снимков. М.: Медицина, 1971.
 29. Николаев Е.И. Синтез телекоммуникаций для лучевой диагностики. Вестник Российской Военно-медицинской академии. №4 (28), 2009. Приложение. «Современные возможности лучевой диагностики заболеваний и повреждений в многопрофильном лечебном учреждении». Сборник научных трудов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 80-летию основания кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова. Санкт-Петербург, 24 — 25 ноября 2009 г, стр. 95, 96.
 30. Николаев Е.И. Здравоохранение будущего. Статья в разделе Организация здравоохранения Интернет-сервера «Вся в медицина в интернет!» от 06.01.2010 [<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=39384>].
 31. Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения России [<https://egisz.rosminzdrav.ru/>].
 32. Тавровский В.М. Лечебно-диагностический процесс: Теория. Алгоритмы. Автоматизация. Тюмень: СофтДизайн, 1997.
 33. Тавровский В.М. Автоматизация лечебно-диагностического процесса. ООО «Вектор Бук». Тюмень. 2009.
 34. Тавровский В.М. Полвека цифровой трансформации лечебно-диагностического процесса в России (1973 — 2022): Очерки автора медицинской системы управления, Новокузнецк, 2022.
 35. ООО «Медицина и телесистемы». Эффективный человеко-машинный анализ медицинских изображений. Официальный каталог «Конкурс лучших инновационных проектов в сфере науки и высшего образования Санкт-Петербурга в 2019 году». Пермь: ИП Сигитов Т.М., 2019. — 75 с.
 36. Николаев Е.И. Медтелеком (Интернет-центры интеллектуальной поддержки решений пациентов и врачей) [<https://ideas.roscongress.org/improject-16466/ideas/25489>].
 37. Николаев Е.И. Медтелеком (Интернет-центры интеллектуальной поддержки решений пациентов и врачей) [<https://pt.2035.university/project/medtelekom-internet-centry-intellektualnoj-podderzki-resenij-pacientov-i-vrachej>].

СОЗДАНИЕ ИННОВАЦИОННОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ИЗ КЛАССА ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛОКАРБАЗОЛА, ИНГИБИТОР ТОПОИЗОМЕРАЗЫ

Организация: ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Проектная команда: Николаева Л.Л.¹, Колпаксиди А.П.²

1. *Научный сотрудник*
2. *Лаборант-исследователь*

ВВЕДЕНИЕ

У современной российской науки, несмотря на её значительные успехи, сохраняется ряд проблем, решение которых позволит значительно улучшить качество жизни. В области онкологии одной из таких актуальных проблем является создание отечественных препаратов, избирательно разрушающих опухолевую ткань. Особый интерес в направлении поиска высокоэффективных химических соединений, обладающих противоопухолевой активностью, представляют препараты из группы производных индолокарбазола (ИК). N-Гликозиды замещенных индоло [2,3-а] карбазолов и родственных соединений — это быстро увеличивающаяся группа синтетических соединений, отличительной особенностью механизма действия которых является способность взаимодействовать с несколькими мишенями и индуцировать различные пути гибели опухолевых клеток. Для этих соединений такими мишенями являются топоизомеразы, ДНК и протеинкиназы. Ингибиторы топоизомераз — одни из наиболее эффективных индукторов апоптоза, т.е. самопрограммируемой гибели опухолевых клеток. Соединения этого класса обладают также активностью в отношении циклинзависимых киназ. Эти особенности механизма действия определяют широкий спектр цитотоксической и противоопухолевой активности N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов. В мировой онкологической практике применяется линейка зарубежных химиотерапевтических препаратов ИК: иринотекан, топотекан, этопозид и тенипозид. В настоящее время на фармацевтическом рынке отсутствуют оригинальные отечественные ингибиторы топоизомераз. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина ведётся работа по синтезу новых веществ из класса ИК. К настоящему времени синтезирован ряд веществ, которые на стадии предварительных исследований проявили высокую противоопухолевую активность и низкую токсичность в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, что позволяет говорить о перспективности их дальнейших доклинических исследований. Одним из таких соединений является оригинальная отечественная субстанция ЛХС-1269, которая обладает мультитаргетным механизмом воздействия на опухоль, а также блокирует васкулогенную мимикрию (ВМ). Этот феномен представляет собой уникальную способность высокоагрессивных опухолевых клеток формировать васкулярные каналы, окруженные базальной мембраной, в отсутствие эндотелиальных клеток, менее агрессивные опухолевые клетки таких структур не формируют. Блокирование ВМ позволит повысить эффективность антиангиогенной терапии, преодолеть резистентность опухолевых клеток к цитотоксической терапии, будет препятствовать переходу опухоли в фазу более агрессивного роста, уменьшая ее пластичность, а также препятствовать рекрутированию опухоли нормальных клеток для построения дополнительных сосудов ВМ. В процессе изучения физико-химических свойств отечественной субстанции ЛХС-1269 выяснено, что она практически не растворима в воде и большинстве органических растворителей. Это обстоятельство затрудняет получение для

данного вещества парентеральной лекарственной формы (ЛФ), необходимость создания которой определена в ходе ряда биологических опытов, так как при неинъекционном пути введения значительно снижается эффективность. Изложенные выше факты обуславливали актуальность фармацевтической разработки инъекционной ЛФ для ЛХС-1269 с высокой противоопухолевой активностью.

Цель данного научного исследования определена, как разработка инновационной инъекционной лекарственной формы гидрофобной субстанции производного индокарбазола ЛХС-1269 для получения эффективного отечественного противоопухолевого препарата.

НОВИЗНА НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Производные ИК являются перспективными химическими агентами для противоопухолевой терапии. Ранее было показано, что субстанция ЛХС-1269, синтезированная в НИИ ЭДиТО «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, и вводимая исключительно в растворителе — диметилсульфоксиде, обладает противоопухолевым действием в отношении новообразований различной локализации и строения *in vivo* и *in vitro*. Научная новизна представленного проекта заключается в том, что в ходе его реализации проведены системные исследования по обоснованию состава и созданию инъекционной ЛФ для гидрофобной субстанции ЛХС-1269, с сохранением её противоопухолевой эффективности. В рамках данного проекта проведены исследования по изучению спектра биологической активности методами *in vitro* и *in vivo* разработанной ЛФ, в ходе которых определена и спрогнозирована локализация опухоли, при которой отмечена наибольшая противоопухолевая активность и намечены дальнейшие исследования потенциального отечественного лекарственного препарата производного ИК при колоректальном раке.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают актуальность расширения перечня противоопухолевых препаратов путем разработки и внедрения в клиническую практику лекарственных средств, избирательно разрушающих опухолевую ткань. Соединение из группы N-гликозидов индокарбазола — ЛХС-1269 за счет мультитаргентного механизма действия [1] представляет собой перспективный объект для изучения, поэтому исследования по созданию лекарственной ЛФ на его основе актуальны и перспективны.

Проект направлен на решение основной задачи — создание отечественного инновационного препарата на основе гидрофобного соединения из класса индокарбазолов и изучение его специфической противоопухолевой активности. Полученные результаты могут служить теоретической и практической базой при разработке новых соединений на основе высокоактивных и токсичных гидрофобных противоопухолевых субстанций. Разработанная ЛФ после проведения полного комплекса доклинических и клинических исследований может быть внедрена в различные режимы химиотерапии рака в качестве замены зарубежных ингибиторов топоизомеразы.

ЗАДАЧИ ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. В результате комплексных биофармацевтических исследований обосновать состав и технологию ЛФ для нового отечественного производного ИК — ЛХС-1269.
2. Разработать методики оценки качества созданной ЛФ, с последующим формированием на базе полученных результатов нормативно-технической документации.

3. Изучить противоопухолевую активность ЛХС-1269 выбранного состава лекарственной формы на опухолевой модели.

МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной научной работе применяли следующие методы: технологические — такие как стерильная фильтрация, лиофилизация (сублимационная сушка) и др.; химико-фармацевтические — спектрофотометрия, различные методы хроматографий, потенциометрия и др.; биологические — согласно утвержденным Инструкциям на различных опухолевых моделях; статистические.

Заявляемое исследование включало в себя ряд последовательных этапов логично взаимосвязанных между собой. Первоначальные этапы исследования были сконцентрированы на проведении комплекса технологических экспериментов с целью создания ряда модельных ЛФ ЛХС-1269. Скрининг наиболее оптимальной модели из предложенных осуществлен по технологическим, аналитическим и биологическим критериям.

В рамках данного проекта создано новое противоопухолевое лекарственное средство на основе индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионон-п- {12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил} пиридин-2-карбоксамида, содержащее в составе Полисорбат 80 и Kollidon 17PF. Применяемые в составе ЛФ вспомогательные вещества разрешены для применения в медицинской практике. Лекарственное средство представляет собой лиофилизат с массой действующего вещества 22,5-27,5 мг.

В единице лекарственной формы (флакон) следующее содержание компонентов в процентном соотношении, %:

индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионон-п- {12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с] карбазол-6-ил} пиридин-2-карбоксамид	1,6-1,7%
Полисорбат 80	11,4-16,4%
Kollidon 17PF	82,0-86,9%

Для выбранной ЛФ отработаны методики оценки ее качества после получения и в процессе хранения, а также осуществлена наработка опытных серий ЛФ ЛХС-1269 с целью проведения комплекса биологических экспериментов для подтверждения противоопухолевой активности ЛФ на опухолевых моделях мышей и ее биостандартизация. Проведена оценка стабильности ЛФ по физико-химическим и биологическим параметрам.

Лекарственное средство получают следующим образом:

Отвешивают точные количества индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионон-п- {12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил} пиридин-2-карбоксамида и Kollidon 17PF и растворяют при перемешивании и нагревании (60°C) на пропеллерной мешалке (со скоростью вращения 400 об/мин) в необходимом количестве спирта этилового 95%-ного, получают прозрачный раствор желтого цвета. Отдельно готовят 5%-ный раствор Полисорбата 80 в воде для инъекций. Водный раствор Полисорбата прибавляют при постоянном перемешивании к раствору индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дионон-п- {12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил} пиридин-2-карбоксамида и Kollidon 17PF в спирте этиловом.

Полученный раствор фильтруют через фильтровальную систему «Stericup» с полиэфирсульфоновой мембраной с диаметром пор 0,22 мкм и разливают механическим дозатором по 5,0 мл во флаконы вместимостью 20 мл, подвергают сублимационной сушке. Температура

полки при загрузке не превышает $-40/-45$ °С. При достижении температуры $-40/-45$ °С продукт выдерживают в течение 6 ч. Повышение температуры полок до -20 °С проводят после включения и выравнивания вакуума со скоростью 1 °С/ч и далее до 20 °С со скоростью $2,5$ °С/ч. Температура препарата при досушивании не превышает 20 °С. Продолжительность досушивания составляет 3 ч. Общее время сушки препарата составляет 56 ч. По окончании процесса сушки вакуум в сублимационной камере гасят чистым профильтрованным стерильным воздухом, пропущенным через патрон с безводным силикагелем и стерильным воздушным фильтром с размером пор $0,22$ мкм. По окончании лиофилизации флаконы закрывают пробками и укупуривают алюминиевыми колпачками.

Изучение специфической противоопухолевой активности ЛФ ЛХС=1269

Для эксперимента использованы иммунодефицитные мыши: половозрелые мыши-самцы Balb/cnude с массой тела $24-26$ г из разведения лаборатории комбинированной терапии опухолей НИИ ЭДнТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Результаты иллюстрируется табл. 1, в которой представлены результаты изучения противоопухолевой эффективности ЛФ ЛХС-1269 в зависимости от дозы на ксенографтах рака ободочной кишки SW620 при внутрибрюшинном пути введения (в/б).

Проведение исследования

Группы животных:

1. Контроль роста опухоли (КРО) + вода для инъекций;
2. ЛФ ЛХС-1269 в/б 5-тикратно ежедневно в дозе 60 мг/кг;
3. ЛФ ЛХС-1269 в/б 5-тикратно ежедневно в дозе 90 мг/кг.

Опухолевая модель

В экспериментах использован штамм перевиваемого рака ободочной кишки SW620, растущий в виде подкожных ксенографтов на иммунодефицитных мышах [2]. Получен для исследования из Коллекции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в ампуле, содержащей $1,0$ мл 20% опухолевую взвесь.

Инокулят получен из Коллекции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в ампуле, содержащей $1,0$ мл 20% опухолевой взвеси. Имплантиацию проводили под кожу бока по 40 мг на мышь ($0,2$ мл 20% взвеси). Все исследования выполняли в соответствии с рекомендованной методикой [3].

Оценку специфической противоопухолевой активности проводили по:

1) показателю торможения роста опухоли подопытных животных по сравнению с контрольными животными ТРО, % (формула 1), используя максимальный критерий для эксперимента $\text{ТРО} > 50\%$.

$$\text{ТРО} (\%) = (V_k - V_o) / V_k \times 100, (1)$$

V_k — средний объем опухолей в контрольной группе (мм³)

V_o — средний объем опухолей в опытной группе (мм³)

Для расчета показателя в течение 15 дней после лечения троекратно измеряли объемы опухолей у всех мышей и на каждый срок вычисляли средний объем по формуле $V_{\text{ср}} = 1/2\pi \times a \times b \times c$. Также проводили оценку индекса прироста опухоли.

2) оценке переносимости терапии.

В период наблюдения оценивали состояние и поведение мышей, следили за возможной гибелью от токсичности.

В группе мышей, получивших ЛФ ЛХС-1269 в дозе 60 мг/кг в/б 5-тикратно ежедневно, наблюдали достоверный противоопухолевый эффект на уровне $\text{ТРО} = 56,3-49,1\%$ ($p < 0,05$). В течение всего срока лечения и после окончания лечения переносимость была удовлетворительной. Потеря массы тела $\text{max} = 1,9\%$. Гибели от токсичности не зафиксировали (табл. 1).

Таблица 1 — Результаты изучения специфической противоопухолевой активности ЛФ ЛХС 1269 при 5-ти кратном в/бр введении мышам с подкожно трансплантированным раком ободочной кишки SW620

Препарат	Показатели эффективности на сроки после окончания лечения (сут)								
	1			4			8		
	V _{ср}	Станд. отклон.	ТРО, %	V _{ср}	Станд. отклон.	ТРО, %	V _{ср}	Станд. отклон.	ТРО, %
КРО	101,3	24,0	-	190,9	53,8	-	533,0	196,7	-
ЛФ ЛХС-1269, 60×5 мг/кг	44,2	11,1	56,3	85,3	26,9	55,3	271,5	43,3	49,1
ЛФ ЛХС-1269, 90×5 мг/кг	27,4	6,1	72,9	45,1	11,5	76,4	154,6	31,6	71,0

В группе мышей, получивших ЛФ ЛХС-1269 в дозе 90 мг/кг 5-тикратно ежедневно в/б, на все сроки наблюдали достоверный противоопухолевый эффект на уровне ТРО=72,9-71,0% ($p<0,05$), max ТРО=76,1% зафиксировали на 4 сутки после окончания лечения. В течение всего срока и после окончания лечения переносимость была удовлетворительной. Потеря массы тела max=5,5%. Гибели от токсичности не наблюдали (табл. 1).

Полученные на модели рака ободочной кишки человека SW620 результаты показали:

1. ЛФ ЛХС-1269 в разовой дозе 60 мг/кг показало достоверный противоопухолевый эффект на все сроки эксперимента ТРО=56,3-49,1%, max ТРО= 56,3% на 1-е и 7-е сутки после окончания лечения. Максимальная потеря массы тела составила 1,9%. Гибели на протяжении всего эксперимента не наблюдали — 100% выживаемость.
2. ЛФ ЛХС-1269 в разовой дозе 90 мг/кг показало достоверный противоопухолевый эффект на все сроки эксперимента ТРО=72,9-71,0% Максимальная потеря массы тела составила 5,6%. Гибели на протяжении всего эксперимента не наблюдали — 100% выживаемость.

Сделано заключение, что ЛФ ЛХС-1269 во всех изученных дозах показало хороший достоверный противоопухолевый эффект на все сроки наблюдения, при этом эффект имел дозовую зависимость, повышаясь с увеличением дозы препарата.

В результате выполнения данного проекта проведены следующие исследования:

1. Разработан состав и технологии получения инъекционной ЛФ ЛХС-1269.
2. Разработаны аналитические методики для оценки качества инъекционной ЛФ ЛХС-1269 разработанного состава.
3. Нарботаны 6 серий ЛФ ЛХС-1269 в количестве по 150 флаконов каждой серии для проведения биологических экспериментов и закладки на хранение.
4. Проведены биологические исследования на ксенографтах рака ободочной кишки SW620, по критерию торможения роста опухолей (ТРО, %) разработанная ЛФ ЛХС 1269 показала хороший достоверный противоопухолевый эффект на всех сроках наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения настоящего проекта разработан состав и технология получения оригинальной лекарственной формы на основе отечественной гидрофобной субстанции индо-ло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-диона-п-{12-(β-d-ксилопиранозил)-5,7-диоксо-индо-

ло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-6-ил} пиридин-2-карбоксоамида, содержащее в составе Полисорбат 80 и Kollidon 17PF в виде лиофилизата.

Полученный состав лекарственного средства является лекарственным препаратом для парентерального применения, с хорошей растворимостью и стабильностью в связи с возможностью его лиофилизации, обладает высокой противоопухолевой активностью (ТРО около 72%). Данное изобретение относится к медицине, а именно к мультитаргентным лекарственным средствам, обладающим противоопухолевым действием, и может найти применение при лечении злокачественных опухолей. В качестве конечных практических результатов данной работы в настоящее время оформляется нормативно-техническая документация и заявка на патент.

В качестве основных направлений дальнейшего использования результатов данного научного исследования можно выделить:

1. Завершение полного комплекса доклинических исследований ЛФ (биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности).
2. Внедрение в лабораторную практику технологического регламента получения и методик оценки качества ЛФ на основании результатов проведенного исследования.

Дальнейшие углубленные доклинические исследования данной ЛФ позволят разработать лекарственный препарат с многофакторным механизмом действия (противоопухолевый и антиангиогенный), присущей субстанции ЛХС-1269 и высокой противоопухолевой эффективностью при колоректальном раке человека.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Dmitrieva M., Kolpaksidi A., Orlova O. et al. Development of a technology for producing a stable injectable dosage form of a hydrophobic indolocarbazole derivative. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, №6. P. 232-235.
2. Трещалина Е.М. Коллекция опухолевых штаммов человек. М. Практическая медицина, 2009. 87 с.
3. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К., Андропова Н.В., Гарин А.М. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. В кн. «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая». М.: Гриф и К, 2012. С. 642-657.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Организация: ФГБОУ ВО Спхфу Минздрава России

Проектная команда: Новикова Е.К.¹, Ароян М.В.², Иванова А.В.³

1. Кандидат фармацевтических наук, ст. преподаватель кафедры ПТЛП
2. Кандидат фармацевтических наук
3. Магистрант 1-го года обучения

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболевания органов дыхания остаются наиболее распространенными. Большинство заболеваний сопровождается кашлем: ОРВИ, бронхит, бронхиальная астма, заболевания ЛОР-органов, а также новая коронавирусная инфекция. Кашель — это защитный безусловный рефлекс на любое раздражение дыхательных путей, мешающее проходимости воздуха. Для лечения кашля используют муколитические, отхаркивающие и противокашлевые средства. Муколитические средства — это лекарственные средства, разжижающие мокроту и облегчающие выведение ее из легких. Муколитики применяют при бронхитах, пневмонии, бронхиальной астме, оказывают влияние на сам процесс воспаления в дыхательных путях. В основном используются муколитики в форме сиропов и таблеток. Современное лечение заболеваний дыхательных путей почти всегда включает ингаляционную процедуру. Согласно DSM group, за апрель 2021 и 2022 года доля препаратов для лечения заболеваний респираторной системы не изменилась (в натуральном выражении). При этом большая часть препаратов содержат действующие вещества синтетического происхождения. На практике лекарственные средства в форме карандашей для лечения простудных заболеваний применяются редко и их ассортимент ограничен, они занимают около 3% фармацевтического рынка среди всех остальных лекарственных форм. Но в последнее время они получили широкое распространение. Их используют в качестве ранозаживляющего агента, обезболивающего и антисептического средства, а также их применяют при лечении респираторных заболеваний. Ассортимент карандашей лекарственных, выпускаемых как отечественной фармацевтической промышленностью, так и зарубежной, достаточно ограничен. Данную лекарственную форму можно использовать в ингаляционных процедурах. Карандаши лекарственные имеют преимущества в сравнении с другими формами для ингаляций: компактность и портативность, удобство применения, гигиеничность; также есть возможность введения в основу лекарственных веществ, имеющих разные физико-химические свойства, экономичность упаковки. На данный момент идет усовершенствование форм карандашей. Состав карандашей тоже довольно разнообразен. Для противопростудных карандашей характерно в составе эфирные масла лекарственных растений. На рынке лекарственных средств в форме карандашей на жировосковой основе пока нет продукта, в основе которого лежит сухой экстракт и эфирное масло хвои ели. Главной идеей данного проекта является разработка состава и технологии карандаша лекарственного на основе сухого экстракта хвои ели обыкновенной, оказывающего муколитическое действие.

Задачи, которые были решены в ходе реализации поставленной цели:

1. Проведен обзор отечественных и зарубежных литературных данных для обоснования выбора лекарственного растительного сырья и лекарственной формы для создания лекарственного средства.
2. Разработана технология получения сухого экстракта из еловой хвои. Провести стандартизацию в соответствии с требованиями ГФ и ЕАЭС.
3. Разработана технологию выделения эфирного масла из хвои ели.
4. Разработан состав и технология карандаша лекарственного на основе сухого экстракта их хвои ели.
5. Проведена стандартизация в соответствии с требованиями ГФ и ЕАЭС.

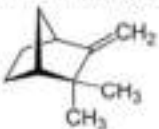
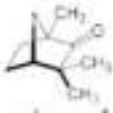
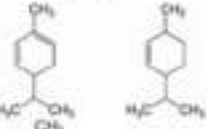

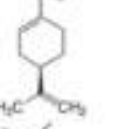
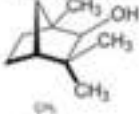
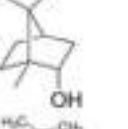
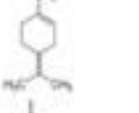
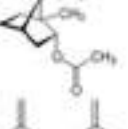
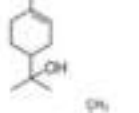
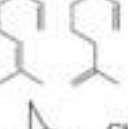
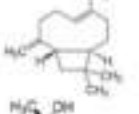
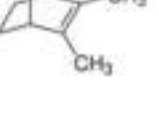
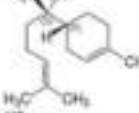
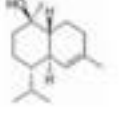
В качестве объекта исследования было выбрано эфиромасличное сырье — хвоя ели обыкновенной. Еловая хвоя содержит большое количество необходимых и полезных для человека биологически активных веществ (дубильные соединения, сапонины, флавоноиды, кумарины, органические кислоты, аминокислоты и полисахариды), которые используются для производства лекарственных растительных препаратов, имеющие широкий спектр действия.

Ель обыкновенная — широко распространенный вид из всего рода *Picea*. Географический ареал обитания вида *Picea* ограничен северным полушарием. Он захватывает север, восток и юго-запад Европы, часть Азии и Северную Америку. В азиатской части материка фитоценозы с участием ели обыкновенной сменяются растительными фитоценозами с елью сибирской (*Picea obovata*). На севере Европы границы ареала установить практически невозможно, поскольку фитоценозы с елью обыкновенной плавно переходят в экосистемы с финской елью (*Picea fennica*). Ель обыкновенная растет одиночными деревьями, группами из нескольких растений или в сообществах с лиственными и хвойными растениями. На северо-западе Евразии образует сплошные леса, получившие название — ельники. Южнее, в смешанных лесах, ель обыкновенная выступает как компонент леса, в процентном отношении составляющий от 10 до 50 % всех деревьев. В южных областях Европы ель обыкновенная растет только в горных местностях — на Балканах, в Альпах и в Карпатах. В смешанных лесах соседями ели обыкновенной могут являться дуб, бук, рябина, ольха. Также ель обыкновенная образует фитоценозы с хвойными деревьями — сосной обыкновенной, елью сибирской, лиственницей европейской [3].

Еловые иглы имеют достаточно сложный фитохимический состав. В них содержатся: аминокислоты, полисахариды, дубильные вещества, флавоноиды, сапонины и кумарины, эфирное масло и смолы, витамины, а также различные минеральные соединения (кобальт, железо, марганец, медь, хром). В белковый состав хвои входят различные аминокислоты как заменимые, так и незаменимые: аланин, аргин, аспарагиновая кислота, валин, гистидин, глицин, глутаминовая кислота, изолейцин, лизин, метионин, пролин, серин, тирозин, треонин, триптофан, фенилаланин, цистеин и цистин. Глутаминовая, аспарагиновая и α -аминомасляная кислоты, аргинин, пролин и α -аланин составляют 77% от общего количества аминокислот [4]. В иглах ели содержатся следующие полисахариды: крахмал, целлюлоза, гемицеллюлоза, сахароза, глюкоза и фруктоза. В дополнение к свободным моно-, олиго- и полисахаридам, в растениях встречаются флавоноидные и стильбеновые гликозиды (глюкозид, галактозид, арабинозид, рутинозид) [5]. В качестве флавоноидов в хвое обнаружены соединения, относящиеся к флавонам, флаванонам и флавонолам. Нарингенин проявляет противомикробное действие против грамположительных бактерий *Micrococcus luteus*,

Staphylococcus aureus и *Staphylococcus epidermidis*. Флавонолы представлены кемпферолом, кверцитином, изорамнетинном, а также производными мирицетина, которые проявляют антибактериальную активность. (+)-Катехин и (+)-эпикатехин оказывают противобактериальное действие против *B. Subtilis* и *E. Coli* [6]. Состав эфирного масла многообразен. В него входят монотерпены и сесквитерпены. Большинство компонентов очень полезны для человека. В таблице 1.1. представлены основные компоненты эфирного масла.

Таблица 1. Основные компоненты эфирного масла хвой ели

№	Наименование компонента	Химическая формула	№	Наименование компонента	Химическая формула
1	Кадофен		8	Кадофен	
2	Фенхилдрен		9	Линен	
3	Линалол		10	Фенхон	
4	Буренил		11	Турпенон	
5	Борнилсукцинат		12	Турпенин	
6	Мирцен		13	Карифоллен	
7	Синепин		14	Исоболен	
			15	Камфен	

В древесной зелени витаминный состав представлен довольно широко. Хвоя ели содержит достаточно большое количество аскорбиновой кислоты (витамина С), кроме него присутствуют витамин А (в — каротин), витамин Е (токоферол), витамин К (филлохинон), витамины группы В (тиамин, рибофлавин, никотиновая кислота, пантотеновая кислота, пиридоксин, биотин и фолиевая кислота), а также витамин Р (флавоноиды).

Зеленый цвет хвои обеспечивается за счёт содержания в ней хлорофиллов А и В. Они нерастворимы в воде, но хорошо растворимы в органических растворителях. Хлорофиллы А и В различаются по цвету: хлорофилл А имеет сине-зеленый оттенок, а хлорофилл В — желто-зеленый. По химическому строению представляют собой сложные эфиры дикарбоновой кислоты — хлорофиллина и двух остатков спиртов — фитола и метанола.

Наряду с зелеными пигментами содержатся также желтые и оранжевые пигменты — каротиноиды. Наибольшее содержание среди каротиноидов у лютеина — около 70%. На долю виолаксантина приходится около 12%, неоксантина 10%, атераксантина 8% и зеаксантина до 5,5% от общей суммы каротиноидов [7].

Хвойный воск состоит в основном из эфиров высших ациклических диолов и ю-гидроксикарбоновых кислот (более 80 %) и около 8 % свободных кислот.

Самым распространенным воском, обнаруженным в хвое, является нонакозан-10-ол (60% от общего количества воска), представляющий собой природную гидрофобную молекулу, с потенциальным применением в покрытиях в качестве альтернативы невозобновляемым пластиковым покрытиям, применяемым в настоящее время.

Помимо нонакозан-10-ола в хвое ели присутствуют и других липофильные соединения, таких как свободные насыщенные (C12-C20) и ненасыщенные жирные кислоты (C18), ненасыщенные кетоны (C28-C30), стерины и стеридовые эфиры, гидроксикислоты и смоляные кислоты, фитол, лигнаны, и триглицериды [5].

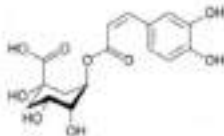
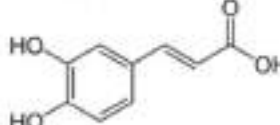
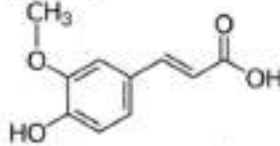
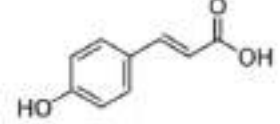
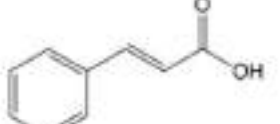
Высшие жирные кислоты представлены ундекановой, тридекановой, миристиновой, пентадекановой, стеариновой, олеиновой, линоленовой, изолиноленовой, линолевой, арахидоновой и бегеновой, были идентифицированы абиетиновая, дегидроабиетиновая, пимаровая, сандраркопимаровая, изоимаровая, пинифоловая кислоты.

Основным компонентом смоляных кислот является дегидроабиетиновая кислота. Так же были идентифицированы абиетиновая, пимаровая, сандраркопимаровая, изоимаровая, пинифоловая. Эфиры смоляных кислот в основном представлены этилдегидроабиетатом, этилнеоабиетатом, метилдегидроабиетатом [4].

В качестве лигнанов характерны ларицирезинол, лиовил, матарезинол, изоларицирезинол, секоизоларицирезинол, пинорезинол содержание которых, находится в пределах 0,03-0,09% от абсолютно сухой хвои. Также идентифицированы и некоторые гликозиды лигнанов: P-D-ксилопиранозид изоларицирезинола, α-O-P-глюкопиранозид изоларицирезинола, O-α-L-рамнопиранозид 2,3-дигидро-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-(гидрокси-метил)-7-метокси-5-бензофуран-пропанола, 9-O-β-глюкопиранозид секоизоларицирезинола [8].

В хвое содержится хинная и шикимовая кислоты. На их долю приходится до 50% от общего содержания фенолкарбоновых кислот. Обычно фенолокислоты в свободном виде не содержатся в растениях, вовлекаются в процессы биосинтеза лигнина и флавоноидов, либо взаимодействуют с сахарами, кислотами, терпенами и другими соединениями. В иглах идентифицированы сложные эфиры хинной и шикимовой кислот, например хлорогеновая кислота (кофеил-3-хинная) (таблица 1.2), также дигидроксикониферилловый спирт и 4-O-P-глюкопиранозид конифериллового спирта [9,10].

Таблица 2. Оксикоричные кислоты

1	Хлорогеновая	
2	Кофейная	
3	Феруловая	
4	p-Кумаровая	
5	Коричная	

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Хвоя регулирует обмен веществ, улучшает кроветворение, оказывает мочегонное, желчегонное, обезболивающее и бактерицидное действие.

Гидроксикоричные кислоты оказывают антиоксидантное, противоопухолевое, антимикробное, противовирусное, противогрибковое, противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее, антиревматическое, желчегонное, гипогликемическое, гепатопротекторное, гипополипидемическое и каратолитическое действия. Галловая и салициловая кислоты подавляют накопление лейкоцитов в экстравазкулярных участках ткани и угнетают хроническое воспаление. Хлорогеновая, галловая, эллаговая, кофейная, протокатехиновая и салициловая кислоты стимулируют образование иммуноглобулинов класса G.

Коричная, п-кумаровая, кофейная, феруловая и хлорогеновая кислоты проявляют активность в отношении *E. coli* и *S. enterica*. Коричная кислота также обладает антибактериальной активностью против *S. aureus* и *E. aerogenes*, а также против дрожжей *Candida albicans* [6].

Эфирное масло молодых побегов ели обыкновенной оказывает антибактериальное действие в основном против грамм — положительных микроорганизмов.

Камфен, фелландрен и лимонен обладают противовоспалительным эффектом; борнеол, борнилацетат, кадиен и сантен оказывают заживляющее действие. Камфора стимулирует дыхание и повышает тонус сосудов. Пинен способен улучшать память, улучшает дыхательную функцию и оказывает защитное действие на поджелудочную

железу и легких. Фенхол, терпинолен и терпинеол применяются в качестве растворителей и ароматизаторов. Кариофиллен усиливает иммунную систему, снижает боль, помогает снять стресс и тревогу. Бисаболол — сесквитерпеновый спирт, обладает стимулирующим, спазмолитическим и тонизирующим свойствами. Кадинол — сесквитерпеновый спирт, действует как противогрибковое и гепатопротекторное средство [35].

Отвар, приготовленный из почек, обладает желчегонным, мочегонным, отхаркивающим, дезинфицирующим, потогонным и обезболивающим свойствами и успешно применяется при воспалениях верхних дыхательных путей, бронхитах, хроническом воспалении легких, туберкулезе легких, ревматизме, подагре, мочекаменной болезни, водянке, воспалении желчного пузыря, при лишаях и сыпи на коже [11].

Препараты, приготовленные из почек и хвои, применяются наружно при подагре, ревматизме, кожных заболеваниях и нервном перенапряжении (в виде ванн). Настой хвои принимают при авитаминозе и цинге.

При ангине, тонзиллите, ларингите, трахеите, гайморите и вазомоторном рините применяют отвар шишек. Для лечения фурункулов и гнойных ран применяют мази из живицы.

БАД «Лесмин» на основе хвойной пасты (смесь хвои ели и сосны), содержащий производные хлорофилла, витамина E, каротиноиды, витамин K, сквален, фитонциды, фитостерин, макро- и микроэлементы, полипренолы, применяется в качестве средства для повышения иммунитета, нормализации кроветворения, профилактики и лечения гриппа и ОРВИ, для комплексной терапии ишемической болезни сердца, для повседневной профилактики туберкулеза, для нормализации липидного обмена, при авитаминозах и для снижения риска возникновения злокачественных опухолей органов ЖКТ, молочной железы, простаты, легких и кожи [12].

Препарат «Ропрен» на основе полипренолов, выделенных из хвои ели оказывает гепатопротекторное и гипополипидемическое действие, нормализует процессы окислительно-

го фосфорилирования на уровне клеточного метаболизма, способствует восстановлению мембран гепатоцитов путем конкурентного ингибирования перекисных процессов. Ропрен применяют при жировой дистрофии печени, гепатите, циррозе печени и токсическом поражении печени [13].

Препарат «Пинабин», содержащий равные части эфирных масел сосны и ели с добавлением масла персикового, применяется при почечнокаменной болезни и почечных коликах [14].

Эликсир хвойный Тт — создан на основе хвойной хлорофиллокаротиновой пасты, содержащей в своем составе хлорофиллин натрия, бета-каротин и другие каротиноиды, комплекс жирорастворимых витаминов (Е, К и F, провитамин D), полипренолы, полиненасыщенные жирные кислоты, эфирные масла, калий, кальций, магний, марганец, железо, цинк, селен и многие другие. Эликсир Тт является антиоксидантом и иммуностимулятором, повышает сопротивляемость организма. Его применяют в качестве средства для профилактики и при комплексном лечении гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей (с 7 лет), в том числе у лиц со сниженным иммунитетом, хроническими заболеваниями, туберкулезом [15].

ОБОСНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

В качестве формы лекарственных средств для ингаляции выбраны карандаши лекарственные. Они имеют ряд преимуществ перед другими формами для ингаляций: компактность и портативность, удобство применения, гигиеничность, а также есть возможность введения в основу лекарственных веществ, имеющих разные физико-химические свойства, экономичность упаковки.

Существует несколько классификаций карандашей лекарственных: по способу получения и по типу основы, и по способу применения.

По способу применения их подразделяют на кровоостанавливающие, репеллентные, косметические антибактериальные, противогрибковые и стоматологические. На рисунке 1. приведена диаграмма применения медицинских карандашей.

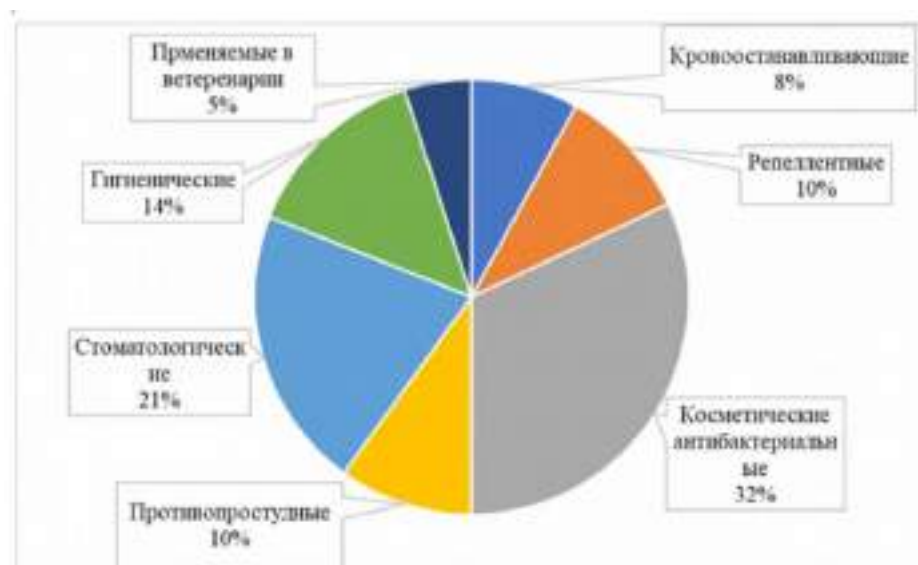


Рисунок 1 — Области применения лекарственных карандашей

В качестве объекта исследования была выбрана хвоя ели обыкновенной. Данное сырье было собрано на северо-западе Российской Федерации.

Сырье представляет собой сухие иголки зеленого цвета, размером 1-1,5 см.

Фитохимическое изучение хвои ели. Определение числовых показателей

Методика определения показателей качества ЛРС проводилась в соответствии с требованиями ГФ и ЕАЭС.

Таблица 3. Определение показателей качества хвои ели

Показатели качества	НД	Экспериментальные
Влажность	Не более 13%	данные $6,10 \pm 0,04$
Общая зола	Не более 5%	$1,10 \pm 0,04$
Зола нерастворимая в хлористоводородной кислоте	Не более 1%	$0,33 \pm 0,04$
Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом	-	$26,81 \pm 0,20$
Минеральные примеси	Не более 0,5%	Соответствует
Органические примеси	Не более 1%	Соответствует
Тяжелые металлы	Не более 1%	Соответствует
Количественное определение - сумма оксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую	-	$24,83 \pm 0,26$
- эфирное масло	-	$0,93 \pm 0,04$

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ БАВ В ХВОЕ ЕЛИ

Качественные реакции проводились по методикам, описанным в ОФС, в соответствии с требованиями ГФ и ЕАЭС.

Таблица 4. Качественные реакции

№ Качественные реакции	Результат	Экспериментальные данные	
		Водное извлечение	Водно-спиртовое извлечение
Реакции на дубильные соединения			
1 С 1% раствором желатина	Белый осадок, муть	+	+
2 С раствором железоаммонийных квасцов	Черно-зеленное окрашивание	+	+
Реакции на органические кислоты			
3 С 10% раствором ацетата свинца	Желтый осадок	+	+
4 С 10 % раствором гидроксида калия	Усиление интенсивности окраски	+	+
Реакции на сапонины			
5 Проба пенообразования	Устойчивая пена	+	+
6 С 10% раствором ацетата свинца	Осадок желто-бурого цвета	+	+

№ Качественные реакции	Результат	Экспериментальные данные	
		Водное извлечение	Водно-спиртовое извлечение
Реакции на флавоноиды 7 С 10% раствором хлорида железа (III)	Темно-зеленое окрашивание	+	+
8 С 10 % раствором гидроксида калия	Желтое окрашивание	+	+
9 С 10% раствором ацетата свинца	Желтый хлопьевидный осадок	+	+
Реакция на кумарины 10 Лактонная проба	Сначала желтое окрашивание; затем обесцвечивание раствора	+	+
Реакция на эфирное масло		(красный)	(желтый)
11 С реактивом Судан III	Оранжево-красное окрашивание	+	+

Для подтверждения наличия в древесной зелени флавоноидов, сложных эфиров высших жирных кислот и оксикоричных использовалась тонкослойная хроматография.

Определение флавоноидов проводилось в системе: н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5). Идентификация проводилась по параметрам удерживания [28].

$R_f = 0,86$ — кверцетин $R_f = 0,75$ — (+)-катехин $R_f = 0,66$ — нарингенин



Рисунок 2 — Хроматограмма флавоноидов в хвое ели

Определение сложных эфиров органических кислот проводилось в системе: петролейный эфир-уксусная кислота-диэтиловый эфир (85:1:14). Идентификация соединений проводилась по параметрам удерживания [29-31]. Результаты приведены в таблице 5.

Таблица 5. Параметры удерживания сложных эфиров органических кислот

№	Параметры удерживания	Вещество
1	$R_f = 0,070$	сложный эфир моноеновой кислоты
2	$R_f = 0,425$	метилабиетат
3	$R_f = 0,530$	метилнеообиетат (этилнеообиетат)
4	$R_f = 0,580$	метилдегидрообиетат (этилдегидрообиетат)
5	$R_f = 0,640$	не определено

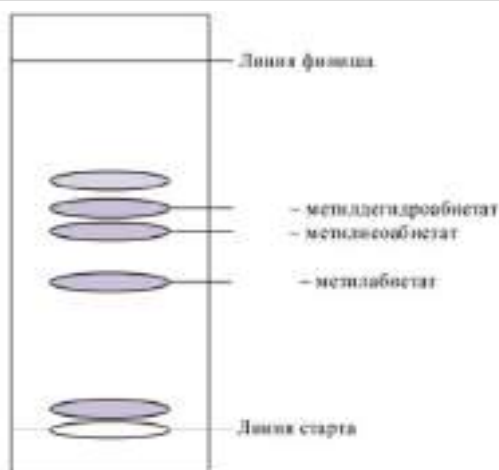


Рисунок 3 — Хроматограмма сложных эфиров хвои ели

Определение оксикоричных кислот проводилось в системе: изопропиловый спирт-муравьиная кислота-вода (2:3:5). Идентификация оксикоричных кислот приведена в таблице 6. [6].

Таблица 6. Параметры удерживания оксикоричных кислот

№	Параметры удерживания	Вещество
1	$R_f = 0,68$	Криптохлорогеновая кислота
2	$R_f = 0,71$	Хлорогеновая кислота
3	$R_f = 0,75$	п-Кумаровая кислота
4	$R_f = 0,80$	Синапиновая кислота
5	$R_f = 0,81$	Кофейная кислота

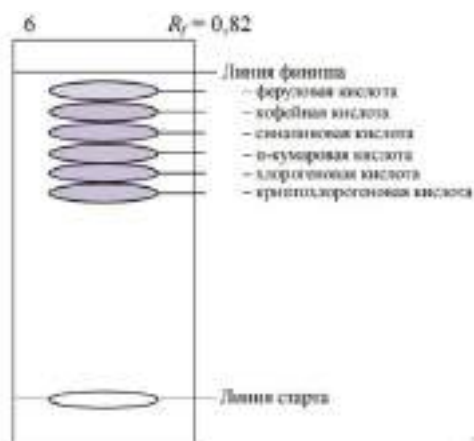


Рисунок 4 — Хроматограмма оксикоричных кислот в хвое ели

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ХВОИ ЕЛИ

Для разработки ЛФ на основе сухого экстракта важно подобрать наиболее благоприятные условия для выделения БАВ из сырья.

На содержание БАВ, выделяемых из растительного материала, оказывается влияние множества факторов, в том числе:

- метод экстрагирования;
- гидромодуль;
- природа экстрагента;
- температурный режим;
- длительность процесса экстрагирования.

Методом экстрагирования была выбрана экстракция с использованием ультразвука [4,5].

Гидромодуль — объемно-массовое соотношения экстрагента (растворителя) и растительного материала. Выбор гидромодуля основывался на анализе литературных данных: соотношение сырье — экстрагент составило 1:10 [4,5].

Остальные параметры экстрагирования определяли по следующей методике, изменяя исследуемый параметр:

Точную навеску сырья 5,0 г помещали в колбу на 50 мл, добавляли заданное количество экстрагента и выдерживали определенное время при различной температуре на ультразвуковой бане. Полученное извлечение отфильтровывали через бумажный фильтр, затем выпаривали на атмосферном воздухе и сушили в сушильном шкафу до получения сухого остатка.

ВЫБОР ЭКСТРАГЕНТА

Природа экстрагента играть большую роль в процессе извлечения действующих веществ из сырья. К экстрагентам предъявляются следующие требования:

- высокая избирательность действия;
- химическая и фармакологическая индифферентность;
- невысокая летучесть и низкая токсичность;
- доступность и невысокая себестоимость.

В качестве экстрагента использовались вода очищенная и спирт этиловый различной концентрации. График зависимости содержания БАВ от природы экстрагента

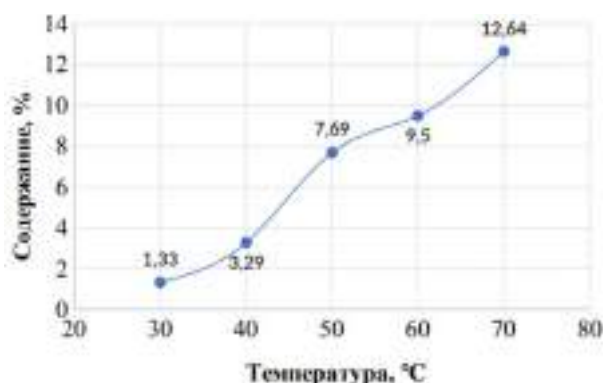


Рисунок 5 — График зависимости содержания БАВ от природы экстрагента

Таким образом, при использовании 70-ти % этилового спирта в качестве экстрагента содержание БАВ в извлечении было наибольшим.

ВЫБОР ТЕМПЕРАТУРЫ ЭКСТРАКЦИИ

Для установления точной температуры экстракции проводилось изучение влияния в диапазоне от 30°C до 70°C на выход БАВ. Время экстрагирования устанавливалось равное 20 минутам, в качестве экстрагента использовался этиловый спирт 70%. Профиль зависимости содержания БАВ от температуры представлен на рисунке 6.

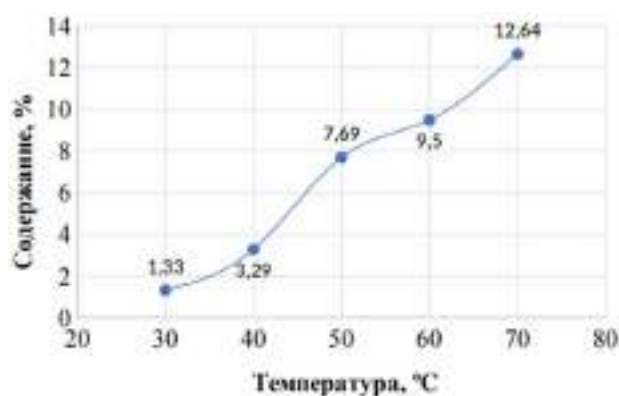


Рисунок 6 — График зависимости содержания БАВ от температуры экстрагирования

Итак, наибольшее содержание БАВ в извлечении было при температуре 70°C.

ВЫБОР ВРЕМЕНИ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ

Для определения времени экстрагирования, при котором будет наибольшее содержание БАВ, проводили процесс экстракции в интервале от 5 до 30 минут при температуре 70°C. Экстрагент — этиловый спирт 70%.

В результате проведенного исследования было установлено, что при времени экстрагирования равным 30 минутам количественное содержание БАВ в извлечении было наибольшим.

Таким образом, для экстрагирования БАВ из хвои ели обыкновенной были выбраны следующие параметры:

- метод экстрагирования: экстракция с использованием ультразвука 35 кГц
- гидромодуль: 1:10
- экстрагент: этиловый спирт 70%
- температура: 70 °C
- время: 30 минут

Технология сухого экстракта

Сухой экстракт хвои ели обыкновенной получали в соответствии со следующей методикой: точную навеску сырья, массой 5 г, помещали в колбу и заливали спиртом этиловым с концентрацией 70% в соотношении 1:10. Экстракцию проводили в ультразвуковой ванне при частоте 35 кГц и температуре 70 в течение 30 минут. Полученное извлечение отфильтровывали и концентрировали при атмосферном давлении до получения густого состояния. Сгущенную вытяжку сушили в сушильном шкафу при температуре 50 до сухого состояния.

Полученный сухой экстракт \square измельчали до размера частиц 0,5-1,0 мм. Технологическая схема получения сухого экстракта представлена на рисунке 7.

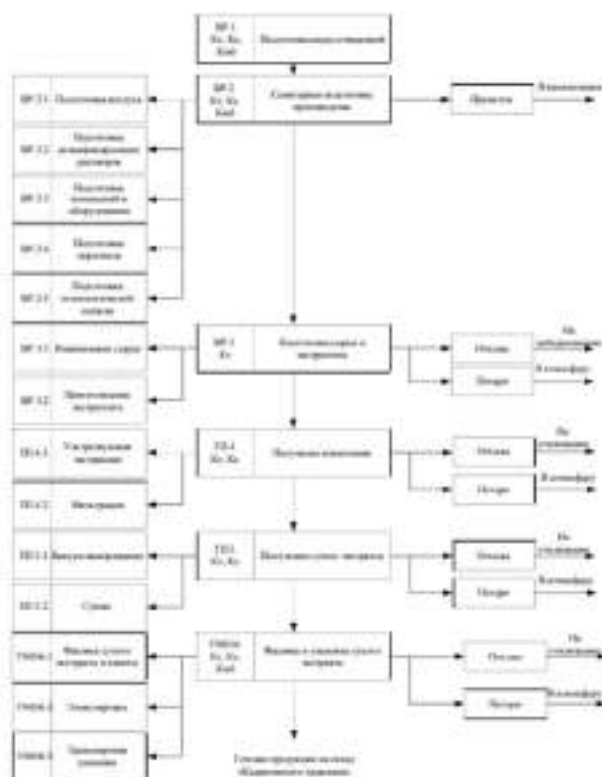


Рисунок 7 — Технологическая схема получения сухого экстракта хвои ели

СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА

Стандартизация сухого экстракта хвои ели обыкновенной проводилась в соответствии с ГФ XIV издания ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты» (Том II, стр. 1980-1986) по следующим параметрам: описание, потеря в массе при высушивании, тяжелые металлы, качественный и количественный анализ.

Спецификация сухого экстракта хвои ели представлена в таблице 7. Результаты качественных реакций указаны в таблице 3.6.

Таблица 7. Спецификация сухого экстракта хвои ели

№	Показатели качества	ОФС.1.4.1.0021.15	Экспериментальные данные
1	Описание		Сыпучая порошкообразная масса коричневого цвета с характерным запахом
2	Потеря в массе при высушивании	Не более 5%	1,89±0,03 %
3	Тяжелые металлы	Не более 0,01%	Соответствует
4	Количественное определение (сумма оксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту)		15,17±0,26 %
5	Подлинность	-	ТСХ (оксикоричные кислоты)

КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ СУХОГО ЭКСТРАКТА ХВОИ ЕЛИ

Таблица 8. Результаты качественных реакций в сухом экстракте хвои ели

Качественные реакции	Ожидаемый результат	Экспериментальные данные
Реакции на дубильные соединения		
1. С 1% раствором желатина	Белый осадок, муть	+
2. С раствором железоаммонийных квасцов	Черно-зеленное окрашивание	+
Реакции на органические кислоты		
3. С 10% раствором ацетата свинца	Желтый осадок	+
4. С 10 % раствором гидроксида калия	Усиление интенсивности окраски	+
Реакции на сапонины		
5. Проба пенообразования	Устойчивая пена	+
6. С 10% раствором ацетата свинца	Осадок желто-бурого цвета	+
Реакции на флавоноиды		
7. С 10% раствором хлорида железа (III)	Темно-зеленое окрашивание	+
8. С 10 % раствором гидроксида калия	Желтое окрашивание	+
9. С 10% раствором ацетата свинца	Желтый хлопьевидный осадок	+
Реакция на кумарины		
10. Лактонная проба	Сначала желтое окрашивание; затем обесцвечивание раствора	+
		(желтый)
Реакция на эфирные масла		
11. С реактивом Судан III	Оранжево-красное окрашивание	+

ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Определение сложных эфиров органических кислот в системе: петролейный эфир-сусная кислота-диэтиловый эфир (85:1:14). Хроматограмма представлена на рисунке 8.

Идентификация по параметрам удерживания указана в таблице 9. [29-31].

Таблица 9. Параметры удерживания

№	Параметры удерживания	Вещество
1	Rf = 0,07	сложный эфир моноеновой кислоты
2	Rf = 0,44	метилабиетат
3	Rf = 0,52	метилнеоабиетат (этилнеоабиетат)
4	Rf = 0,58	метилдегидроабиетат (этилдегидроабиетат)
5	Rf = 0,64	не определено

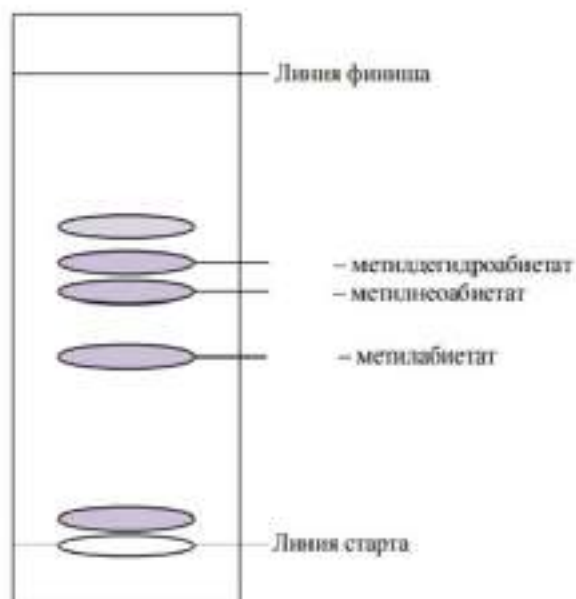


Рисунок 8 — Хроматограмма сложных эфиров в сухом экстракте

Определение оксикоричных кислот в система: изопропиловый спирт-муравьиная кислота (2:3:5). Хроматограмма представлена на рисунке 3.9. В таблице 3.8. приведена идентификация оксикоричных кислот по параметрам удерживания [6].

Таблица 10 — Параметры удерживания оксикоричных кислот

№	Параметры удерживания	Вещество
1	Rf = 0,61	Неохлорогеновая кислота
2	Rf = 0,65	Криптохлорогеновая кислота
3	Rf = 0,67	Хлорогеновая кислота
4	Rf = 0,69	п-Кумаровая кислота
5	Rf = 0,77	Синапиновая кислота
6	Rf = 0,78	Кофейная кислота
7	Rf = 0,80	Феруловая кислота

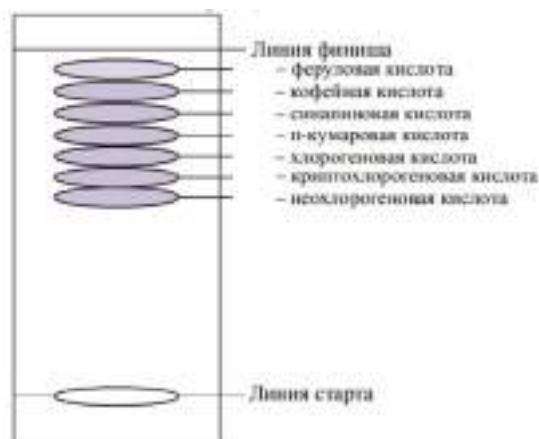


Рисунок 9 — Хроматограмма оксикоричных кислот в сухом экстракте

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА ХВОИ ЕЛИ

Степень сыпучести сухого экстракта хвои ели

Определение степени сыпучести сухого экстракта проводили по методике, описанной в ГФ по показателям: сыпучесть, угол естественного откоса и насыпная плотность.

Результаты представлены в таблице 3.9.

Таблица 11. Результаты определения сыпучести сухого экстракта хвои ели

№	Показатель	Экспериментальный результат
1	Сыпучесть, с	32,4±0,5
2	Угол естественного откоса	33,0±1,0
3	Насыпной объем	г/см ³ 0,40±0,17

Гранулометрический состав

Определение гранулометрического состава сухого экстракта хвои ели обыкновенной проводилось в соответствии с методикой, описанной в ГФ 14 изд. Результаты представлены в таблице 12.

Т.к. сухой экстракт хвои ели измельчали до размера частиц 0,5 — 1,0 мм, то для определения гранулометрического состава использовали сита с размером отверстий 0,5 мм и 1,0 мм.

Таблица 12. Результаты определения гранулометрического состава сухого экстракта

№	Фракция, мм	Содержание, %
1	Более 1,0	-
2	0,5 — 1,0	86,73±0,02
3	Менее 0,5	13,26±0,02

Гигроскопичность

Определение гигроскопичности проводилось в соответствии с методикой, описанной в ГФ 14 изд. $X = 106,0 \pm 0,4 \%$

Таким образом, по результатам проведенного испытания можно сказать, что сухой экстракт хвои ели гигроскопичен, т.к. наблюдалось увеличение массы на 6% [36].

ВЫДЕЛЕНИЕ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЭФИРНОГО МАСЛА ХВОИ ЕЛИ

Технология получения эфирного масла

Метод получения эфирного масла хвои ели основан на гидродистилляции. Эфирное масло получали по следующей методике: брали навеску хвои, массой 5 г, помещали в плоскодонную колбу на 100 мл и заливали водой. Далее колбу помещали на песчаную бану и присоединяли к колбе с водяным паром и холодильнику. Процесс перегонки продолжали в течение 90 минут. Затем с помощью делительной воронки отделяли эфирное масло от воды.

Технологическая схема получения эфирного масла представлена на рисунке 9.

Стандартизация эфирного масла

Стандартизация эфирного масла хвои ели проводилась в соответствии с ГФ XIV издания ОФС.1.5.3.0010.15 «Эфирные масла» (Том II, стр.2284-2291) по следующим показателям качества: описание, растворимость, остаток эфирного масла после выпаривания, плотность, оптическое вращение, показатель преломления, кислотное число, перекисное число, подлинность и количественное определение. Результаты представлены в таблице 12. Качественное и количественное определение компонентов эфирного масла приведено в таблице 13.

Таблица 12. Показатели качества эфирного масла

Показатель качества	Метод определения	НД	Экспериментальные данные
Описание	Визуально	Жидкость от бледножелтого до желтого цвета	Соответствует
Растворимость	ОФС.1.5.3.0010.15 «Эфирные масла»	Нерастворим в воде, растворим спиртах и маслах	Соответствует
Остаток эфирного масла после выпаривания	ОФС.1.5.3.0010.15 «Эфирные масла»	Не более 10 %	Соответствует
Плотность	ОФС.1.2.1.0014.15 «Плотность»	0,880 — 0,942 г/см ³ при 25°	0,906
Угол вращения	ОФС.1.2.1.0018.15 «Поляриметрия»	-30° — +10°	Соответствует
Показатель преломления	ОФС.1.2.1.0017.15 «Рефрактометрия»	1,460 — 1,490 при 20°	1,477
Кислотное число	ОФС.1.2.3.0004.15 «Кислотное число»	Не более 2 мг КОН/г	1,2
Перекисное число	ОФС.1.2.3.0007.15 «Перекисное число»	-	20,0

Таблица 13. Компонентным состав эфирного масла хвои ели обыкновенной

№	Компонент	Содержание,
1	Камфен	7,44
2	α-Пинен	4,06
3	Р-Пинен	5,64
4	Р-Мирцен	5,97
5	α-Фелландрен	1,85
6	Камфора	8,62
7	Лимонен	6,01
8	Д ³ -Карен	1,74
9	α-Терпинеол	0,63
11	Терпинен-4-ол	0,63
12	α-Терпинолен	0,30
13	Фенхол	0,11
14	Фенхилацетат	0,11
15	Изоборнеол	0,26
16	Изоборнилацетат	1,36
17	Борнеол	5,33
18	Борнилацетат	22,27
19	Изомиокорен	0,91
20	Сейхеллен	0,37
21	Кариофиллен	1,92
22	α-Кариофиллен	1,94
23	Копаен	0,40
24	Сантолина триен	0,42
25	Циклоизосатинен	0,33
26	α-Бергамотен	0,18
27	Аромадендрен	0,05
28	Изоаромадендрен эпоксид	0,05
29	α-Фарнезен	0,03
30	Эпибициклосескви- фелландрен	0,15
35	Неролидол	1,40
36	Цис- α-бисаболен эпоксид	0,16
37	α-Мууролен	1,09
38	Мууроллол	1,73
39	α-Кадинол	5,77
41	Квинолинедол	4,26
42	Спатуленол	1,02
44	α-Кубебен	0,34
45	5-Кадиен	0,20

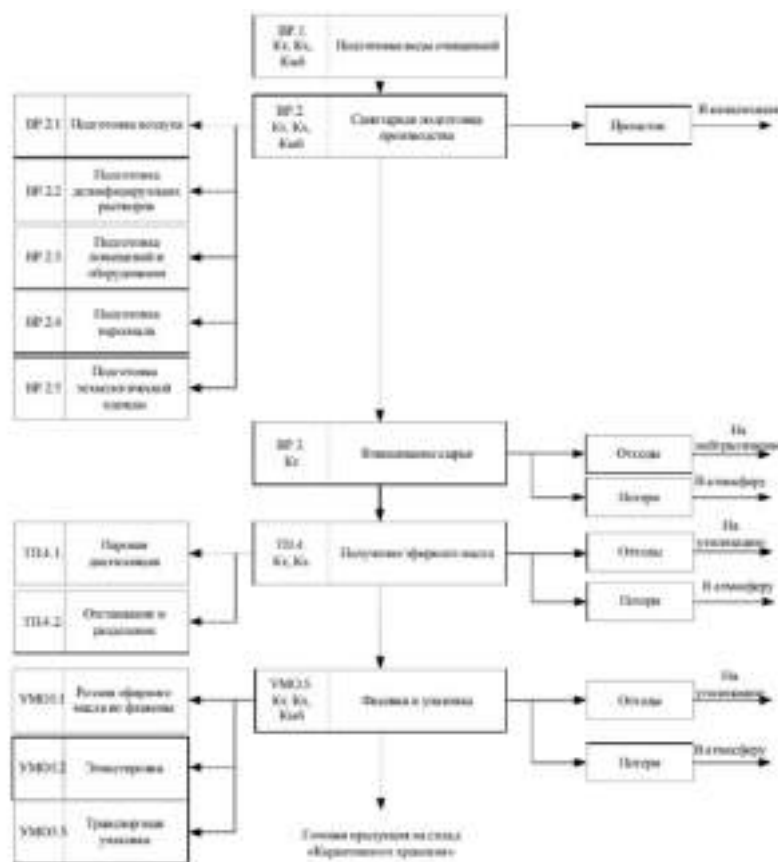


Рисунок 9 — Технологическая схема получения эфирного масла из хвои ели

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Выбор и обоснование состава карандашей лекарственных

Лекарственная форма для сухих экстрактов может быть различной, чаще всего это таблетки, гранулы, мази, крема, аэрозоли.

Карандаш лекарственный представляет собой твердую лекарственную форму виде карандаша цилиндрической или конической формы с закруглённым концом для наружного применения с целью оказания местного действия [1]. Вспомогательные вещества оказывают огромное влияние на качество медицинского карандаша. Поэтому, обоснование выбора вспомогательных компонентов, которые обеспечивают необходимые параметры качества лекарственной формы с учетом физикохимических и технологических свойств субстанции, является необходимым для разработки приемлемого состава.

Критерий отбора вспомогательных веществ для лекарственных карандашей основан на результатах физико-химических исследований структурообразующих компонентов и изучения составов лекарственных карандашей, на основании которых были разработаны варианты образцов карандашей, при этом приоритет был отдан природным веществам.

Варианты составов экспериментальных образцов основы представлены в таблице 14. Стабильность в процессе производства и хранения одно из показателей качества лекарственного карандаша. В состав экспериментальных образцов основ входят субстанции, об-

ладающие различной полярностью, поэтому проведено изучение совместимости плавких (твердых при комнатной температуре и расплавляющаяся при температуре тела).

Определение осуществляли путём смешивания компонентов в различных соотношениях после предварительного расплавления плавких компонентов в выпарной чашке на электрической плитке, при температуре на 2-3 °С выше температуры плавления тугоплавкого компонента, которые при комнатной температуре находящиеся в твердом состоянии, имеют следующие температуры плавления: цетеариловый спирт — 48-56 , воск □ эмульсионный — 40-45 , парафин — 45-65 , вазелин — 38-60 .

Таблица 14. Варианты экспериментальных составов основы карандашей лекарственных на 10 г

<i>Таблица 14. Варианты экспериментальных составов основы карандашей лекарственных на 10 г</i>														
№	Наименование	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	Воск эмульсионный	2,86	3,06	1,40	4,30	3,10	2,50	3,10	3,51	3,18	3,16	3,10	3,12	3,10
2	Цетеариловый спирт	1,42	2,04	-	-	2,10	-	2,10	2,50	1,70	1,80	2,10	2,12	2,10
3	Масло персиковое	5,72	4,90	7,20	-	2,40	-	3,80	-	1,92	3,00	-	-	-
4	Масло касторовое	-	-	-	3,60	1,40	-	-	-	3,20	2,04	-	-	-
5	Вазелин	-	-	1,40	-	1,00	5,00	1,0	-	-	-	-	-	-
6	Парафин	-	-	-	2,10	-	2,50	-	3,90	-	-	3,00	-	2,15
7	Вазелиновое масло	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,80	4,76	2,68

Внешний вид основы карандаша

Полученные образцы оценивали по следующим показателям качества: внешний вид, кроющая способность и намазываемость. Результаты контроля внешнего вида экспериментальных образцов представлены в таблице 15.

Таблица 15. Внешний вид экспериментальных образцов карандашей лекарственных

№ экспериментального образца	Внешний вид
1	Образец белого цвета, крошится, плавиться при комнатной температуре
2	Образец белого цвета, крошится
3	Образец светло-желтого цвета, плавится при комнатной температуре
4,5,7,8	Образцы белого цвета, однородные
6	Образец желтого цвета, расслаивается
9,10	Образцы белого цвета, оставляют масляные пятна
11,12	Образцы белого цвета, однородные
13	Образец белого цвета, крошится, оставляет масляные пятна

На основании результатов испытания внешнего вида было установлено, что экспериментальные образцы №1-3, 6, 9, 10 и 13 обладают неудовлетворительными показателями по внешнему виду из-за нарушения целостности основы карандаша (образование трещин, воздушных полостей и липких масс).

Таким образом, для дальнейшего исследования были отобраны составы под № 4, 5, 7, 8, 11 и 12.

Определение кроющей способности основы карандаша

Определение кроющей способности основ проводили по методике, описанной в ГФ 14 изд. для экспериментальных образцов, отобранных в результате контроля внешнего вида. Результаты данного испытания представлены в таблице 16.

Таблица 16. Значения кроющей способности экспериментальных составов

№ образца	Масса подложки без нанесения, г	Масса подложки после нанесения, г	Масса подложки после нанесения и прокатывания груза, г	X, %
4	0,013	0,022	0,019	66,67
5	0,012	0,019	0,017	71,43
7	0,014	0,017	0,015	33,33
8	0,012	0,030	0,019	38,89
11	0,015	0,021	0,022	85,71
12	0,014	0,029	0,021	46,67

По результатам проведенных испытаний по определению кроющей способности основ карандашей выявлено, что экспериментальные образцы под № 7 и 8 имеют неудовлетворительные показатели. Образцы основ под № 4, 5, 11 и 12 обладают высокими значениями кроющей способности.

Определение намазываемости основы карандаша

Определение намазываемости основ карандаш проводилось по методике, описанной в ГФ 14 изд. Для данного испытания использовали основы под № 4, 5, 7, 8, 11 и 12. Результаты представлены в таблице 17 и в таблице 18.

Таблица 17. Диаметры пятен основ экспериментальных образцов

№ экспериментального образца	Диаметр пятна, мм			Среднее значение
	1	2	3	
4	22,00	21,00	21,00	21,33
5	23,00	21,00	23,00	22,33
7	20,00	18,00	18,00	18,67
8	19,00	18,00	17,00	18,00
11	22,00	22,00	21,00	21,67
12	22,00	23,00	20,00	21,67

Таблица 18. Площадь пятен основ карандашей

Площадь пятна, мм ²	№ экспериментального образца					
	4	5	7	8	11	12
	454,9689	498,6289	348,5689	324,000	469,5889	469,5889

В результате проведенных испытаний было получено, что экспериментальные образцы № 4, 5, 11 и 12 имеют большую площадь пятна, а значит обладают хорошей намазываемостью.

Определение твердости основы карандаша

Определение твердости пластических масс основы проводилось в соответствии с методикой, описанной в ГФ 14 изд. Это динамический метод определения твердости основы, в котором индентор действует на основу с определенной кинетической энергией, передаваемой на отдачу и формирование отпечатка (метод Бринелля).

Сначала проводили определение диаметра отпечатков (таблица 19) и площади поверхности отпечатков (таблица 20.) экспериментальных образцов основы карандашей, затем определение относительного числа твердости (НВ) представлено в таблице 21.

Таблица 19. Диаметр отпечатков экспериментальных образцов

	№ экспериментального образца d отпечатка экспериментальных образцов, мм			
	1	2	3	Среднее значение
4	7,10	7,00	6,90	7,00
5	7,80	7,70	7,80	7,77
11	6,80	6,80	6,90	6,83
12	7,40	7,30	7,30	7,33

Таблица 20. Площадь поверхности отпечатков экспериментальных образцов основ

Площадь поверхности отпечатков, мм ²	№ экспериментального образца			
	4	5	11	12
	51,86	59,41	48,19	60,26

Таблица 21. Относительное число твердости

Относительное число твердости	№ экспериментального образца основ			
	4	5	11	12
	43,22	49,51	40,16	50,22

Каждый экспериментальный образец основы карандаша имеет индивидуальное значение относительного числа твердости. Для сравнительной оценки твердости карандаша лекарственного использовался парафин, значение относительного числа твердости которого составляет $HV = 0,94$ [37].

Образец № 12 имеет самое большое значение относительного числа твердости, что свидетельствует об излишней мягкости основы.

Наименьшее значение относительного числа твердости имеет экспериментальный образец под № 11, что означает, что основа карандаша имеет оптимальную твердость. Таким

образом, по результатам комплексного исследования установлено, что основными факторами, обеспечивающими стабильные показатели качества основы, являются физико-химические свойства вспомогательных веществ и их содержание. Наиболее оптимальным составом основы карандаша лекарственного обладает экспериментальный образец под № 11.

Определение растворимости сухого экстракта хвои ели. По результатам изучения растворимости сухого экстракта было получено, что данный экстракт растворим в воде, 96% и 70% этиловом спирте, пропиленгликоле, эфирном масле хвое, мало растворим в вазелиновом масле, нерастворим в глицерине, персиковом и касторовом масле.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ КАРАНДАША ЛЕКАРСТВЕННОГО

В результате проведенных исследований, описанных выше, установлен состав основы карандаша (образец № 11), который включает в себя воск эмульсионный, цетеариловый спирт, вазелиновое масло и парафин.

Состав карандаша лекарственного на основе сухого экстракта хвои ели представлен таблице 22. Свойства веществ, входящих в состав карандаша указаны в таблице 23.

Таблица 22. Состав карандаша лекарственного на основе сухого экстракта хвои ели

Наименование компонента	НД	Масса на 100 г
Сухой экстракт хвои ели	НД	5,0
Эфирное масло хвои ели	НД	9,0
Воск эмульсионный	ТУ 9154-003-00333818-99	31,0
Спирт цетеариловый	Eur. Ph.	21,0
Масло вазелиновое	ГОСТ 3164-78	8,5
Парафин	ФС.2.2.0015.15	25,5
Итого:		100,0

Таблица 23. Свойства веществ, входящих в состав карандаша

№	Наименование	-	Фармакологические/ косметические свойства
1	Сухой экстракт хвои ели	Действующее вещество	Оказывает бактерицидное, противомикробное, противовоспалительное действие
2	Эфирное масло хвои ели	Действующий компонент	Оказывает антибактериальное действие, обладает противовоспалительным эффектом
3	Воск эмульсионный	Структурообразователь	Индифферентен
4	Спирт цетеариловый	Эмульгатор, стабилизатор, структурообразующий компонент	Индифферентен
5	Масло вазелиновое	Растворитель, пластификатор	Индифферентен
6	Парафин	Формообразователь	Индифферентен

Технология получения карандаша лекарственного:

ВР.1. Подготовка воды очищенной.

ВР.2. Санитарная подготовка.

ВР.3. Взвешивание сырья.

На лабораторных весах взвешивали поочередно компоненты: воск эмульсионный, спирт цетеариловый, парафин, масло вазелиновое, сухой экстракт хвои ели и эфирного масла хвои ели.

ТП.4. Получение карандаша

ТП4.1. Приготовление основы.

Цетеариловый спирт и воск эмульсионный помешали в выпарную чашку на электрической плитке и расплавили в течение 10 минут при постоянном перемешивании (температура близка к температуре плавления компонентов). Затем добавляли парафин и также при постоянном перемешивании сплавляли в течение 5 минут. После полного смешивания компонентов, основу охлаждали в течение 5 минут.

ТП.4.2. Приготовление карандаша.

К расплавленной основе при постоянном перемешивании добавляли сухой экстракт хвои ели и вазелиновое масло до получения однородной массы, охлаждали до температуры 35 ± 5 и вводили эфирное масло. □25

УМО.5. Фасовка и упаковка.

Полученный расплав разливали по специальным трубам и охлаждали до температуры 4-5 в холодильной камере. После затвердевания закрывали крышками. □

СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАРАНДАША ЛЕКАРСТВЕННОГО

Качественный анализ карандаша

Качественные реакции проводились по методикам. Результаты приведена в таблице 22.

Таблица 22. Качественные реакции на БАВ в карандаше

Качественные реакции	Ожидаемый результат	Экспериментальные данные
Реакции на дубильные соединения		
1. С 1% раствором желатина	Белый осадок, муть	+
2. С раствором железоммонийных квасцов	Черно-зеленое окрашивание	-
Реакции на органические кислоты		
3. С 10% раствором ацетата свинца	Желтый осадок	-
4. С 10 % раствором гидроксида калия	Усиление интенсивности окраски	+
Реакции на сапонины		
5. Проба пенообразования	Устойчивая пена	-
6. С 10% раствором ацетата свинца	Осадок желто-бурого цвета	-
Реакции на флавоноиды		
7. С 10% раствором ацетата свинца	Желтый хлопьевидный осадок	-
Реакция на кумарины		
8. Лактонная проба	Сначала желтое окрашивание; затем обесцвечивание раствора	+
Реакция на эфирные масла		
9 С реактивом Судан III	Оранжево-красное окрашивание	+

ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Определение оксикоричных кислот

ТСХ по определению оксикоричных кислот проводилось в соответствии с методикой. Система: изопропиловый спирт-муравьиная кислота-вода (2:3:5). Хроматограмма представлена на рисунке 3.12. В таблице 23. приведена идентификация оксикоричных кислот по параметрам удерживания (по литературным данным) [6].

Таблица 23. Параметры удерживания

№	Параметр удерживания	Идентифицированное вещество
1	$R_f = 0,60$	Неохлорогеновая кислота
2	$R_f = 0,66$	Криптохлорогеновая кислота
3	$R_f = 0,67$	Хлорогеновая кислота
4	$R_f = 0,69$	п-Кумаровая кислота
5	$R_f = 0,75$	Синапиновая кислота
6	$R_f = 0,78$	Кофейная кислота
7	$R_f = 0,80$	Феруловая кислота

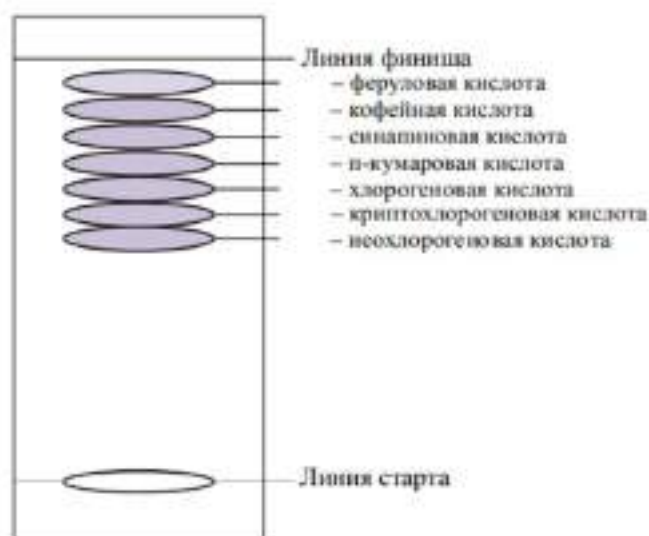


Рисунок 10 — Хроматограмма оксикоричных кислот в карандаше

Таблица 23 — Проект спецификации для карандаша лекарственного на основе сухого экстракта хвои ели

Показатели качества	Методы определения	Экспериментальные данные
Описание	Визуальны	Зеленого цвета с характерным запахом хвои ели
	Качественные реакции	К 1 мл раствора добавляют несколько капель реактива Судан III. Оранжево-красное окрашивание (эфирное масло).

Показатели качества	Методы определения	Экспериментальные данные
Подлинность	ТСХ	На хроматограмме должно наблюдаться голубое пятно на уровне пятна кофейной кислоты
Кроющая способность	ГОСТ 31649-2012	85,71±0,01 %
Однородность массы	ГФ XIV ОФС.1.4.2.0009.15	Однороден
Количественное определение	Спектрофотометрия	0,325±0,044 %
Средняя масса содержимого упаковки	ГФ XIV ОФС.1.4.2.0007.15	4,5154±0,0885 г
Микробиологическая чистота	ГФ XIV ОФС.1.2.4.0002.18	Категория 2
Упаковка	В тубы	
Маркировка	В соответствии с ГФ XIV ОФС.1.1.0025.18	
Хранение	В сухом месте, при температуре не выше 25 °С	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведен анализ литературных данных для обоснования выбранного лекарственного растительного сырья.
2. Определены параметры качества сырья: влажность, содержания экстрактивных веществ, зола общая и зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, тяжелые металлы, минеральные и органические примеси, качественное и количественное определение.
3. Разработана технология получения сухого экстракта на основе БАВ из хвои еловой, для этого были выбраны основные параметры проведения процесса экстракции (экстрагент — этиловый спирт 70%, температура — 70 и время — 30 минут). □ Проведена стандартизация по показателям качества: описание внешнего вида, потеря в массе при высушивании, содержание тяжелых металлов, качественный и количественный анализ.
4. Разработана технология получения эфирного масла хвои ели. Определены показатели качества: описание внешнего вида, растворимость масла, остаток эфирного масла после выпаривания, плотность, угол вращения, показатель преломления, кислотное и перекисное число.
5. Разработан состав карандаша лекарственного на основе сухого экстракта хвои ели:
 - Сухой экстракт хвои ели 5,0 г
 - Эфирное масло хвои ели 9,0 г
 - Воск эмульсионный 31,0 г
 - Цетеариловый спирт 21,0 г
 - Масло вазелиновое 8,5 г
 - Парафин 25,5 г
6. Разработана технология получения карандашей лекарственных на основе сухого экстракта хвои ели и эфирного масла хвои ели. Установлены критерии качества лекарственной формы в соответствии с требованиями ГФ XIV: описание, подлинность, кроющая способность, однородность массы, количественное определение, средняя масса содержимого упаковки, микробиологическая чистота.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания / Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. — URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>
2. Сосновые. Большая Российская энциклопедия [Электронный ресурс]. — URL: <https://bigenc.ru/biology/text/3638015> (дата обращения 28.09.2020)
3. Tjoelker, M.G. Biology and Ecology of Norway Spruce / M.G. Tjoelker, A. Boratynski, W. Bugala // Published by Springer. — 2007.
4. Васильев, С.Н. Экстрактивные вещества древесной зелени *Picea abies* (L.) Karst / С.Н. Васильев, В.И. Рощин, С. Фелеке // Растительные ресурсы. — Вып. 1-2. — 1996. — С. 151-176.
5. Nastic, N. Spruce (*Picea abies* (L.) H. Karst): Different Approaches for Extraction of Valuable Chemical Compounds. / N. Nastic, A. Gavacic, J. Vladic, S. Vidovic, M. Acimovic, N. Puvaca, I. Brkic // Journal of Agronomy, Technology and Engineering Management. — 2020. — 3(3). — P. 437-447
6. Metsamuuronen, S. Bioactive phenolic compounds, metabolism and properties: a review on valuable chemical compounds in Scots pine and Norway spruce / S. Metsamuuronen, H. Siren // Phytochem Rev. — 2019. — 18. — P. 623-664
7. Левин Э.Д. Переработка древесной зелени / Э.Д. Левин, С.М. Репях. — М: Лесная промышленность, 1984. — с.115
8. Модонова, Л.Д. Лигнанные соединения древесины ели сибирской (*Picea obovata*) / Л.Д. Модонова, Н.А. Тюкавкина // Химия и использование лигнина. — Рига, 1974. — С. 73-86.
9. Reberuo, P. Plant Phenolics / P. Reberuo. — New York. — 1979. — P.254.
10. Slimestad, R., Hostettmami K. Characterisation of phenolic constituents from juvenile and mature needles of Norway spruce by means of high-performance liquid chromatography-mass spectrometry / R. Slimestad // Phytochemical analysis. — 1996. № 7. — P. 42-48.
11. Ель обыкновенная: лекарственное растение, применение. [Электронный ресурс]. — URL: <https://lektrava.ru/encyclopedia/el-obyknovennaya> (Дата обращения 28.09.2020)
12. Осидак, Л.В. Лесмин — хвойные таблетки, использование для оздоровления, в комплексной терапии и профилактике гриппа и других ОРВИ: методическое пособие для врачей / Л.В. Осидак. — Санкт-Петербург, 2008. — с.28.
13. Ропрен (Ropren) [Электронный ресурс]. — URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_37384.htm#sostav-i-forma-vypuska (Дата обращения 28.09.2020)
14. Пинабин: Инструкция: Цена: Описание препарата. [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/947> (Дата обращения 28.09.2020)
15. Хвойный эликсир — Продукция ООО «Твои Традиции». [Электронный ресурс]. — URL: <http://yourtraditions.ru/hvojnyj-eliksir> (Дата обращения 28.09.2020)
16. Минина С.А. Химия и технология фитопрепаратов. / С.А. Минина, И.Е. Каухова — Москва: Гэотар-Мед, 2009. — с.558
17. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств: учебник в 2-х т. / В.И. Чуешов, О.И. Зайцев, С.Е. Шебанова, М.Ю. Чернов. / под ред. Чуешова В.И. — Винница: Нова Книга, 2014.
18. Меньшутина, Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства / Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвес — Москва: Издательство БИНОМ, 2012. — с.328

19. Пучкова, Т.В. Энциклопедия ингредиентов для косметики и парфюмерии / Т.В. Пучкова. — 2-е изд. — Москва: Школа косметических химиков, 2015. — с.408.
20. Энциклопедия косметических ингредиентов [Электронный ресурс]. — URL: <http://xn--7sbejafo4cgboiqm.xn--p1ai/encydopedia/encydopedia%20ms-1-az.htm> (Дата обращения 28.09.2020).
21. Ляписный карандаш (Stilus Lapidis) [Электронный ресурс]. — URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4580.htm#dejstvuyushhee-veshhestvo (Дата обращения 10.10.2021)
22. Карандаш для ингаляций «Золотая звезда» [Электронный ресурс]. — URL: https://zvezdochka.ru/products/karandash_dlya_ingalyatsiy_zolotaya_zvezda (Дата обращения 10.10.2021)
23. Бальзам «Золотая звезда» [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/balzam-zolotaya-zvezda-594> (Дата обращения 10.10.2021)
24. Карандаш-ингалятор «Дыши» [Электронный ресурс]. — URL: <https://akvion.ru/ru/katalog/dyshi/karandash-ingalyator-dyshi> (Дата обращения 10.10.2021)
25. ГОСТ Р 31649-2012 Продукция декоративной косметики на жировосковой основе. Общие технические условия. — М.: Стандартинформ, 2013. — 12 с.
26. ГОСТ Р 31697-2012 Продукция декоративной косметики на эмульсионной основе. Общие технические условия. — М.: Стандартинформ, 2014. — 12 с.
27. Jonescus, S. *Technica Farmaceutica Editia a Iia revizuita* / S. Jonescus — Bucusti. — 1974. — V.24. — P. 490-495.
28. Беланова, Н.А. Определение катехинов методами ТСХ и УФ спектрофотометрии / Н.А. Беланова, С.И. Карпов, В.Ф. Селеменев, Е.О. Чепелева // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. — 2011. — № 12. — Т.77 — С. 21-23.
29. Гринева, А.А. Применение методов ТСХ и ГХ/МС для технологического контроля синтеза изопропиловых и гексиловых эфиров жирных кислот подсолнечного масла / А.А. Гринева, И.В. Воронюк, А.В. Фалалеев, Х.С. Шихалиев // Сорбционные и хроматографические процессы. — 2014. — Т.14. — Вып.3. — С.458-467.
30. Каян, Е.С. Групповой состав, кислоты и сложные эфиры водно-щелочного экстракта древесной зелени ели / Е.С. Каян, С.Ю. Анащенко, В.И. Рошин // Актуальные проблемы лесного комплекса. — 2010.
31. Миксон, Д.С. Углеводороды и сложные эфиры экстрактивных веществ хвои лиственницы сибирской / Д.С. Миксон, В.И. Рошин // Известия вузов. Лесной журнал. — 2021. — №3. — С.170-185.
32. Kocak, A. Identification of essential oil composition of four *Picea* Mill. (Pinaceae) species from Canada / A. Kocak, O. Kilic // *Journal of Agricultural Science and Technology*. — 2014. — P. 209-2014.
33. Гуляев Д.К. Исследование эфирного масла корней ели обыкновенной (*Picea abies* (L.) N. Karst) семейства — Pinaceae / Д.К. Гуляев, В.Д. Белоногова, П.С. Мащенко, И.В. Коротков // Фармация и фармакология. — 2017. — Т.5. — №6. — С.520-531.
34. Гуляев Д.К. Состав эфирного масла древесной зелени и шишек ели обыкновенной, произрастающей в Пермском крае / Д.К. Гуляев, В.Д. Белоногова, П.С. Мащенко, И.В. Коротков // Фармация. — 2015. — №6. — С.14-16.
35. Владыкина, Д.С. Влияние компонентного состава на антимикробные и парфюмерные свойства эфирных масел ели / Д.С. Владыкина, С.А. Ломаткин, Е.В. Литвинова, О.Г. Выглазов // Труды БГТУ. — 2013. — №4. — С.193-196
36. Фармакопея Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/LSMI/Pages/pharmacopoeia.aspx> (Дата обращения 07.04.2021)

37. Пат. 2315279. Российская Федерация, МПК G01N 3/42. Способ определения твердости мягких лекарственных форм / А.Н. Мингазова и [др.]; № 2006135166/28, заявл. 04.10.2006, опубл. 20.01.2008, Бюл. № 2. — 5 с.
38. Rahul, K.C. Chemical analysis of spruce needles / K. C. Rahul, N. Gronqvist // *Environmental Chemistry and Technology*. — 2019. — P.45
39. Алешникова, К.Ю. Технологические аспекты разработки карандашей лекарственных с эвкалимином / К.Ю. Алешникова, М.А. Джавахян // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. — 2019. — Т. 22, № 3. — С. 37-41.
40. Алешникова, К.Ю. Разработка и стандартизация лекарственных карандашей с эвкалимином / К.Ю. Алешникова, В.Н. Дул, М.А. Джавахян, О.А. Сёмкина // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. — 2020. — Т.9, № 4. — С. 99-106.
41. DSM Group. Фармацевтический рынок России. Апрель 2022 [Электронный ресурс]. — URL: <https://dsm.ru/upload/iblock/533/sl3lazi4o7myc4mhinzsajvmc9ivt60g.pdf> (Дата обращения 01.06.2022)

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ВОДОРОДНОГО ОБМЕННИКА 1 ИЗОФОРМЫ — НОВОЕ РЕШЕНИЕ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА И ЛЕГКИХ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ COVID-19

Организация: ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУ «ВНМЦ»

Проектная команда: Овсянкина Н.В.¹, Мережкина Д.В., Ибрагимова У.М., Коротков К.Б.

1. Аспирант второго года обучения кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ГБУ «ВНМЦ»

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются значимой медико-социальной проблемой, являются основной причиной инвалидизации и смертности у всех категорий взрослого населения в мире [Бойцов С.А., 2017; Самородская И.В., 2018; Иванов Д.О., 2019; Шляхто Е.В., 2020; Mendis S., 2013; Giblett J.P., 2020; Береславская Е., 2022].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно от сердечно-сосудистых катастроф умирают 17,5 млн. людей, что составляет 31% от всех причин. При этом большая часть летальных исходов потенциально может быть предотвращена [Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними, 2013; WHO Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-communicable Diseases 2013-2020 (resolution WHA 66.10, 27 May 2013)]. Согласно объединенным данным статистики ССЗ в 52 странах, опубликованные Европейским обществом кардиологов (ЕОК) в 2020 г, первое место среди причин смерти и у женщин, и у мужчин занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) (18% и 17%, соответственно), второе — инсульт (12% и 8%, соответственно) [Искаков Е.Б., 2017; Шляхто Е.В., 2020; Timmis A., 2020]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики в Российской Федерации (РФ) каждый второй случай летальных исходов связан со смертностью от ССЗ и превышает этот показатель в Европе и в США, хотя в последнее время наблюдаются и положительные тенденции [Иванов Д.О., 2019; Шляхто Е.В., 2020]. Концепция демографической политики в Российской Федерации до 2025 года определила увеличение ожидаемой продолжительности жизни одной из приоритетных задач [Указ Президента РФ № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года» (от 07.05.2018 г); «Паспорт национального проекта «Здравоохранение»» (утверждён Президиумом Совета при президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 №16)]. Стратегия контроля и управления рисками в континууме ССЗ заключается в первичной профилактике, раннем лечении острого события, вторичной профилактике и борьбе с осложнениями. Важное место в первичной и вторичной профилактике занимает цитопротекция [Усачева Е.В., 2016; Козлов И.А., 2019; Кожухов С.Н., 2019; Lefter D.J., 2017; Jovanovic A., 2018; Caricati-Neto A., 2019; Giblett J.P., 2020].

Поиск, изучение и создание новых цитопротекторных средств является актуальной задачей в решении проблемы улучшения прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее известными кардиопротекторами в настоящий период являются триметазидин, мельдоний, тиотриазолин, включенные в стандарты лечения некоторых заболеваний. С одной

стороны, уровни доказательности улучшения клинического прогноза при использовании этих препаратов недостаточны, но с другой, клинический опыт применения цитопротекторов при заболеваниях, обусловленных хронической гипоксией и ишемией миокарда, признается врачами и активно обсуждается в научных дискуссиях [Усачева Е.В., 2016; Козлов И.А., 2019; Кожухов С.Н., 2019; Lefter D.J., 2017; Jovanovic A., 2018; Caricati-Neto A., 2019; Giblett J.P., 2020]. Продолжается поиск новых мишеней для защиты миокарда, таких как K^+ каналы с высокой проводимостью, активируемые кальцием и напряжением (BKCa) митохондрий [Sztejn K., 2020], фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), действующий как модулятор различных генов-мишеней в организме человека [Liu M., 2020], натрий глюкозный ко-транспортёр 2 (SGLT2) [Lopaschuk G.D., 2020], некодирующие микроРНК (miR) короткого размера microRNA-1 (miR-1) и microRNA-21 (miR-21) [Kura B. 2020], PI 3-киназа α (PI3K α) [Zhabyeyev P., 2019], активатор транскрипции 3 (STAT3) [Harhous Z., 2019], каскады регуляции воспалительно-иммунного ответа, энергии и метаболизма в митохондриях, эпигенетическая модификация хроматина [Бульон В.В., 2018; Liu N.B., 2019]; обновлены данные об эффектах таурина [Резван В.В., 2016] мелатонина [Fu Z., 2020]. На сегодняшний день известно около 2000 молекул с установленным прямым защитным механизмом действия на сердце в эксперименте, но не подтвердившие эффективность в клинических испытаниях [Усачева Е.В., 2016; Lefter D.J., 2017]. В реальную клиническую практику внедрено лишь несколько метаболических миокардиальных цитопротекторов.

В настоящее время поиск терапевтических средств для лечения COVID-19 и его последствий является приоритетом [Драпкина О.М., 2020; Зарянова Е.А., 2022; Lawal I. O., 2022; Hussain M.S., 2022; Elseidy S.A., 2022; Basu-Ray I., 2022; Tereshchenko L.G., 2022]. Наиболее тяжелым последствием дисрегуляции иммунитета при бактериальных и вирусных септических инфекциях, в том числе COVID-19, является развитие синдрома цитокинового шторма, при котором наблюдается чрезмерная секреция циркулирующих цитокинов и хемокинов, таких как IL-6, IL-1 β , IL17, TNF- α , CCL-2/3/5, хемоаттрактантов моноцитов MCP-1 и MCP-3, MIP1- α , и их рецепторов [Ахмедова М.Д., 2022; Zanza C., 2022; Jiang Y., 2022]. Нуклеиновые кислоты вируса активируют TLR рецепторы эндосом. Активация TLR запускает внутриклеточную передачу сигнала и через фактор транскрипции NF κ B и AP-1 индуцирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов и синтазы оксида азота iNOS. В результате выброс цитокинов (цитокиновый шторм) и оксида азота вызывают повреждение и гибель клеток легких. Происходит поражение дыхательной системы, а также возникают осложнения в других системах органов (сердечно-сосудистые, неврологические, печеночные и почечные) [Ишмурзин Г.П., 2022; Мирсалиев М. М., 2022; Абдуллаева З.А., 2022]. Поэтому поиск новых эффективных и безопасных средств, направленных на профилактику и борьбу с цитокиновым штормом в настоящее время, является одной из важных задач современной медицины. Одной из привлекательных мишеней является натрий-водородный обменник первой изоформы (NHE-1).

Натрий-водородный обменник 1 изоформы (NHE-1) — это мембранный транспортер, который участвует во множестве физиологических процессах, играет ключевую роль в регуляции внутриклеточного pH и уровней Na^+ во многих типах клеток, действуя в качестве антипортера и иницируя процесс, приводящий к внутриклеточной перегрузке Ca^{2+} в кардиомиоцитах, регулирует клеточную адгезию, миграцию, пролиферацию и апоптоз [Спасов А.А., 2013; Orłowski J., 2011; Pedersen S.F., 2019; Yeves M., 2020]. Из девяти изоформ NHE, идентифицированных к настоящему времени от NHE-1 до NHE-9, NHE-1 является преобладающей изоформой, экспрессируемой во многих тканях и клетках.

Активность NHE-1 увеличивается в ответ на снижение внутриклеточного pH, защищает клетку от закисления и поддерживает внутриклеточный pH в узком диапазоне. Однако

увеличение количества ионов H^+ вне клетки увеличивает окислительный стресс и активные формы кислорода. Ионы H^+ проникают в клетку из-за повышенного окислительного стресса. Этот порочный круг приводит к падению внутриклеточного pH [Cumhur Cure M., 2021].

Длительная активация NHE-1 может повышать восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 за счет снижения внутриклеточного pH, особенно у пациентов с гипертонией, диабетом и ожирением. Длительная активация NHE у этих пациентов с COVID-19 может ухудшить течение заболевания, вызывая окислительный стресс и повреждение клеток. Ингибирование NHE-1 может оказывать положительный эффект на пациентов во время COVID-19 за счет изменения внутриклеточного pH [Cumhur Cure M., 2021] и известного иммуотропного действия [Zhang Y., 2018; Pedersen S.F., 2019].

К известным блокаторам NHE-1 относятся амилорид и его производные (DMA, EIPA, MIBA и HMA), бензоилгуанидиновые производные, такие как HOE-642 (карипорид), энипорид (EMD-85131), сабипорид (BIB-722), бициклические производные гуанидина, содержащие хинолин (зонипорид (CP-597396)), MS 31038), индол (SM 20220, SM 20550, SMP-300), бензоксазинон (КБ-Я9032), дигидробензофуран (BMS 284640), тетрагидронафтален (Т- 162559), циклогептапиридин (ТУ-12533) и другие.

В отечественной и зарубежной литературе активно обсуждается широкий потенциал гуанидинсодержащих гетероциклических структур [Петров В.И., 2014; Власов С.В., 2015; Тюренков И.Н., 2015; Васильев П.М., 2016; Петров В.И., 2017; Самотруева М.А., 2016; Saczewski F., 2009, 2013; Rauf M.K., 2014], в том числе кардиотропных свойств. Найдены соединения тормозящие процессы ремоделирования миокарда [Зверев Я.Ф., 2003; Писаренко

О.И., 2004; Гурова Н.А., 2012, 2015; Анисимова В.А., 2014; Спасов А.А., 2013-2017; Xu H., 2011; Orłowski J., 2011; Fuster D.G., 2014; Suleiman M., 2018; Padan E., 2016; Pedersen S.F., 2019; Yeves A.M., 2020]. Международная база данных Thomson Reuters Integrity насчитывает 481 ингибитора NHE, среди которых в условиях биологического теста находятся 419 соединений, на преclinical стадии 53 соединения, на clinical стадии 7 соединений. Обращает на себя внимание тот факт, что большинство соединений по химической структуре содержат гуанидиновый фрагмент. 46 соединений являются гуанидиновыми производными хиназолина.

На кафедре фармацевтической и токсикологической химии Волгоградского государственного медицинского университета проф., д.х.н. Александром Александровичем Озеровым длительное время проводится синтез оригинальных соединений — гуанидиновых производных хиназолина. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* на кафедре фармакологии и биоинформатики под руководством академика РАН, ЗДН РФ, проф., д.м.н. Александра Алексеевича Спасова, на базе Волгоградского научного медицинского центра изучены NHE-1-ингибирующая активность, кардиопротекторные и противовоспалительные свойства соединений [Spasov A.A., 2021; Вишневская В.В., 2022; Spasov A.A., 2021; Спасов А.А., 2020; Перфилова В.Н., 2019; Петров В.И., 2018]. Сотрудниками кафедры фармакологии и фармации Института НМФО под руководством Ивана Николаевича Тюренкова ЗРВШ РФ, ЗДН РФ, члена-корреспондента РАН, д.м.н., проф. показаны ноотропная, антигипоксическая, антидепрессивная, анксиолитическая, нейропротекторная, иммуотропная, противомикробная активности [Samotrueva M.A., 2021; Самотруева М.А., 2020; Цибизова А.А., 2020; Цибизова А.А., 2018; Петров В.И., 2017; Кодониди И.П., 2012].

В настоящее время проведен направленный синтез новых оригинальных гуанидиновых производных хиназолина. Проведен поиск NHE-1 ингибирующей активности *in vitro*, и найдены несколько активных молекул.

В результате выполнения проекта «Ингибиторы натрий-водородного обменника 1 изоформы — новое решение защиты миокарда и легких при септическом повреждении COVID- 19» наиболее активные молекулы гуанидиновых производных хиназолина

будут изучены на моделях септического повреждения, оценены противовоспалительные и кардиопротекторные свойства, рассмотрен вопрос возможности применения ингибиторов NHE-1 в условиях «цитокинового шторма».

Исследования одобрены Этическим комитетом ВолгГМУ (справка № 2022/097 от 21.01.22).

ГЛАВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА, ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ, ФОРМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

Целью проекта является изучение противовоспалительных и кардиопротекторных свойств новых ингибиторов NHE-1 гуанидиновых производных хиназолина на модели ЛПС- индуцированного острого повреждения сердца и легких, предварительная оценка их безопасности.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить цитотоксичность наиболее активных веществ, которые обладают NHE-1-ингибирующей активностью среди новых гуанидиновых производных хиназолина, рассчитать их терапевтический индекс и выбрать вещества для дальнейшего исследования *in vitro*.
2. Исследовать действие соединения-лидера на функциональную активность эндотелия, сократительную активность и функциональные резервы миокарда в условиях кардиомиопатии, вызванной септическим повреждением *in vivo*.
3. Изучить противовоспалительную активность по влиянию на продукцию NO и IL-6 в супернатанте культивируемых клеток перитонеальных макрофагов мышей *in vitro*.
4. Исследовать защитный эффект соединения-лидера *in vivo* на модели ЛПС- индуцированного острого повреждения лёгких.
5. Изучить острую токсичность соединения-лидера, рассчитать его терапевтический индекс и определить перспективы для дальнейшего исследования *in vivo*.

Предполагаемые пути решения задач:

Для осуществления синтеза и комплексного изучения физико-химических и спектральных свойств инновационных гуанидинсодержащих производных хиназолина использовано общелабораторное оборудование (весовая техника фирмы AND, роторный испаритель фирмы BUCHI, лабораторное стекло фирмы DURAN), ИК-Фурье спектрометр ФСМ 1201, УФ-спектрометр SHIMADZU UV mini 1240, прибор Mel-Temp 3.0 для определения температур плавления, пластинки Merck TLC Silica gel 60 F254 (Германия) и УФ-лампа VL-LC для проведения тонкослойной хроматографии, химические реактивы.

Исследование цитотоксичности *in vitro* будет проведено на перитонеальных макрофагах мышей с помощью МТТ-теста [Ehrich M., Sharova L. *In vitro* methods for detecting cytotoxicity // Current protocols in toxicology. — 2000. — Vol. 3. — №. 1. — P. 2.6. 1-2.6. 27], а также по высвобождению из клеток лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [Cummings B.S., Schnellmann R.G. Measurement of cell death in mammalian cells // Current protocols in pharmacology. — 2004. — Vol. 25. — №. 1. — P. 12.8. 1-12.8. 22].

ВЫДЕЛЕНИЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ

Перитонеальные макрофаги (ПМ) выделяют из перитонеального экссудата белых беспородных мышей. Для аккумуляции ПМ внутрибрюшинно вводят 1 мл 3% раствора

пептона. Через 3 суток (для макрофагов) мышей подвергают эвтаназии цервикальной дислокацией. Клетки перитонеального экссудата получают, асептически промывая брюшную полость 5 мл стерильного раствора Хенкса (+46 С) без ионов кальция и магния. Подсчет общего количества клеток и оценку их жизнеспособности проводят в счетной камере Горяева (Россия) окраской 0,4% трипановым синим (Sigma-Aldrich, США). Доля живых клеток превышала 95%. Концентрацию клеток доводили до $1,0 \times 10^6$ клеток/мл в полной питательной среде DMEM (ООО НПП «ПанЭко», Россия), дополненной 2 mM L-глутамина (ООО НПП «ПанЭко», Россия), 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сывороткой (BioClot, Германия), с добавлением 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мг/мл стрептомицина (ООО НПП «ПанЭко», Россия). Высевают 200 мкл/лунку в 96-луночные прозрачные планшеты (SPL LifeSciencesCo., Ltd., Корея). Оставляют на 2 часа при 37 С в увлажненной атмосфере с 5% CO₂, после чего лунки промывают для удаления неадгезивных клеток. После 24 часов инкубации отбирают 20 мкл супернатанта и вносят 20 мкл растворов тестируемых веществ в диапазоне концентраций от 0,1 мкМ до 100 мкМ и вновь инкубируют в течение суток. В качестве интактного контроля используют растворитель субстанций ДМСО, в качестве негативного контроля — тритон.

Жизнеспособность клеток определяют колориметрическим тестом с 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромидом (МТТ-тест) по метаболической активности клеток. Активность ЛДГ (ЛДГ -тест) определяют кинетическим методом, который основан на обратной реакции превращения пирувата в лактат, катализируемой лактатдегидрогеназой.

Для проведения ЛДГ-теста к 20 мкл супернатанта с тестируемыми соединениями добавляют растворы 250 мкл НАДН восстановленного и 25 мкл пирувата. Измеряют уменьшение оптической плотности раствора в микропланшетном ридере Infinite M 200 PRO (Tecan, Австрия) при длине волны 340 нм. К оставшемуся объему (180 мкл) вносят 18 мкл раствора МТТ, инкубируют при 37 С в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂, в течение 4 часов. Для проведения МТТ-теста культуральную среду удаляют, клетки лизируют и растворяют кристаллы формазана в 150 мкл ДМСО. Измеряют оптическую плотность при длине волны 565 нм микропланшетном ридере Infinite M 200 PRO (Tecan, Австрия).

Экспериментальную кардиомиопатию будем вызывать с помощью интоксикации ЛПС-токсином (внутрибрюшинно ЛПС (E. Coli 026:B6) в расчете 10 мг/кг веса, 16 часов). Исследования проводят в условиях наркоза (хлоралгидрат, внутрибрюшинно, 350 мг/кг), трахеостомии, ИВЛ (аппарат ИВЛ, UgoBasile, Италия). Выполняют катетеризацию яремной вены (для введения селективных модуляторов) и общей сонной артерии (для регистрации показателей АД). В условиях торакотомии, перикардотомии, проводят катетеризацию сердца через верхушку (для регистрации показателей сократимости миокарда). Запись основных показателей ведется с помощью компьютерного гемодинамического анализатора MP150WSW с электроманометром на инвазивных датчиках давления TSD104A на базе программы AcqKnowledge 5.0 (Biopac Systems, Inc., США).

Эндотелиопротекторную активность соединений определяют по реакции на функциональные пробы: внутривенное введение ацетилхолина (АцХ) (40 мкг/кг) (164) и нитропрусида натрия (НН) (30 мкг/кг) [Галаган М.Е., 1991; Покровский М.В., 2006]. Коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) рассчитывают, как отношение площади треугольника над гемодинамической кривой среднего артериального давления на НН к площади треугольника над гемодинамической кривой среднего артериального давления на АцХ.

Для изучения сократительной активности и функциональных резервов сердца используют функциональные нагрузочные пробы с изменением пред-, постнагрузки и адренореактивности [Тюренок И.Н., 2012]. Для изменения преднагрузки внутривенно вводят животным

физиологический раствор (0,3 мл /100 г массы тела) в течение 2 секунд. Максимальную изометрическую нагрузку выполняют путем пережатия восходящей дуги аорты. Изучение адренореактивности проводят при стимуляции адренорецепторов сердца адреналином (1×10^{-7} г/кг). Регистрируют следующие кардио- и гемодинамические показатели: максимальное левожелудочковое давление (ЛЖД_{макс}, мм рт. ст.), скорость сокращения (+dP/dt, мм рт. ст./сек.), скорость расслабления (-dP/dt, мм рт. ст./сек.), ЧСС (ударов/мин.), давление систолическое (АД_{сис}, мм рт. ст.), диастолическое (АД_{диаст}, мм рт. ст.), среднее (АД_{ср}, мм рт. ст.). После проведения нагрузок выделяют левый желудочек и межжелудочковую перегородку и взвешивают для расчета интенсивности функционирования структур (ИФС) как: $ИФС = ЛЖД_{макс} \times ЧСС / \text{масса левого желудочка} + 1/3 \text{ межжелудочковой перегородки}$.

Накопление нитрита (стабильного конечного продукта NO) в супернатантах определяют с помощью стандартного реактива Грисса [Tsikas D., 2007]. Метод Грисса основан на диазотировании нитрит-аниона в кислой среде сульфаниламидом и взаимодействии диазосоединения с А-(1-нафтил) этилендиамином с образованием окрашенного производного. Вкратце, 50 мкл супернатантов, отобранных спустя 22 часа после инкубации ПМ с тестовыми и контрольными соединениями, смешивают с 50 мкл 1% сульфаниламида в 2,5% H₃PO₄ и 50 мкл 0,1% А-(1-нафтил)этилендиамина в 2,5% H₃PO₄. После инкубации при 23 С в течение 10 минут в термостатируемом шейкере ELMi ST-3L (SIA «ELMI», Latvia) определяют оптическую плотность при длине волны 550 нм микропланшетном ридере Infinite M 200 PRO (Tecan, Австрия). Преобразование оптической плотности в мкМ NO проводят по стандартной кривой (0-100 мкМ NaNO₂, разведенного в среде DMEM).

Уровень интерлейкина 6 (IL-6) в макрофагах определяют путем иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов (Cloud-clone ELIS Akit, USA) в соответствии с указаниями производителя (микропланшетный ридер Infinite M 200 PRO (Tecan, Австрия)).

Острое поражение легких у мышей моделируют путем введения в заднюю часть ротоглотки раствора ЛПС *Salmonella typhimurium* (Sigma-Aldrich, Израиль) в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида из расчета 5 мг/кг [Alessio, F.R.D., 2018. Mouse Models of Acute Lung Injury and ARDS 1809, 341-350]. Исследуют биохимические показатели: концентрацию цитокинов в плазме крови и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), индекс проницаемости легких (ИПЛ), клеточный состав бронхоальвеолярного лаважа, лейкоцитарную формулу крови.

На первом этапе исследования животные будут наркотизированы изофлураном ингаляционно, затем им вводят раствор ЛПС в физ. растворе или физ. раствора интактной группе оротарингеально 5 мг/кг.

АНАЛИЗ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ

Мышей наркотизируют хлоралгидратом (300-500 мг/кг, 10 мл/кг в/б). Проводят удаление кожно-мышечного покрова с грудной клетки. Забор крови осуществляют кардиальной пункцией в стерильные 1,6 мл пробирки с гепарином. Затем готовят мазок крови, делают торакотомию, лигатуру на левый бронх, канюлирование трахеи зондом 20G. Лаваж правого легкого дважды промывают 0,7 мл теплого стерильного 0,9% раствора натрия хлорида, объединяют пробы. Затем выделяют и немедленно замораживают при -80°С нижнюю долю правого легкого для биохимических исследований, левое легкое фиксируют в 10% забуференном формалине для морфологических исследований. Проводят выделение, очистку, высушивание и взвешивание селезенки для определения лимфоидного индекса.

При проведении цитологических исследований проводят цитометрию мазков крови с окраской по Романовскому-Гимзе, цитометрию БАЛ с окраской по Романовскому-Гимзе и цитометрию суспензии клеток селезенки.

Определение количества лейкоцитов в крови

В пробирку с 0,38 мл 3% раствора уксусной кислоты, подкрашенного для окраски ядер лейкоцитов раствором метиленового синего, вносят 0,02 мл стабилизированной гепарином крови и перемешивают. Каплю содержимого пробирки помещают в счетную камеру Горяева. Затем помещают её на столик микроскопа и при малом увеличении (окуляр 10х, объектив 10х) подсчитывают лейкоциты в 100 больших квадратах. Расчет лейкоцитов проводят по формуле:

$$X = \frac{a \cdot 250 \cdot 20}{100} = a \cdot 50$$

где X — число лейкоцитов в 1 мкл крови;

a — число лейкоцитов в 100 больших квадратах;

250 — коэффициент пересчета на 1 мкл, т.к. объем одного большого квадрата равен 1/250 мкл (сторона квадрата -1/5 мм, высота — 1/10 мм);

20 — разведение крови;

100 — число больших квадратов.

Определение лейкоцитарной формулы.

Фиксацию проводят фиксатором-красителем по Май-Грюнвальду (3 мин.), окрашивают по Романовскому-Гимзе. Исходя из полученных результатов, вычисляют процентное содержание нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и других клеток белой крови.

Определение клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа.

После центрифугирования БАЛ клеточный осадок ресуспендируют в 50 мкл PBS, готовят мазок. Все последующие манипуляции: приготовление, фиксацию, окраску и микроскопию мазков проводили по аналогии с гематологическими мазками.

Биохимические исследования включают в себя определение* общего белка плазмы крови и БАЛ (биуретовый метод), ИФА цитокинов плазмы крови и БАЛ (ИЛ-6, ФНО α) путем ИФА с помощью коммерческих наборов (Cloud-clone ELISA kit, USA) в соответствии с указаниями производителя, определение оксида азота плазмы крови и БАЛ (после депротеинизации по методу Грисса) на микропланшетном ридере Infinite M 200 PRO (Tecan, Австрия), а также подсчет лейкоцитов и Le-формулы.

Определение индекса проницаемости легких.

Концентрацию общего белка в БАЛ определяли спектрофотометрически по методу с пирогаллоловым красным, белок в плазме крови определяют биуретовым методом с помощью коммерческих наборов (Витал, Россия) с использованием в качестве стандарта бычьего сывороточного альбумина. Индекс проницаемости легких определяют как отношение концентраций белка в БАЛ к белку плазмы.

Острую токсичность наиболее активных соединений исследуют на лабораторных мышах при внутрибрюшинном введении веществ, с подсчетом числа погибших животных за 14 дней в соответствии методическими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств, [Арзамасцев, 2012] и последующим определением условных терапевтических индексов с целью выбора наиболее эффективного вещества для дальнейшего доклинического изучения его специфической активности.

Статистическая обработка первичных данных.

Будет проведен расчет базовых статистических показателей, характеризующих вариационные ряды (среднее арифметическое значение M , стандартная ошибка средней арифметической m) с помощью встроенных функций программы Excel из пакета Office (Microsoft, США), программ «Statistica 6.0» (StatSoft, США) и GraphPad.Prism.5.0 (США).

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Предполагается получение новых экспериментальных данных о соединениях, ингибирующих NHE-1, среди гуанидиновых производных хиназолина при цитокиновом шторме и COVID-19, изучена кардиопротекторная и противовоспалительная роль NHE-1. Предполагается, что ингибиторы NHE-1 будут улучшать сократимость и функциональные резервы кардиомиоцитов, обладать способностью защищать легкие от ЛПС-индуцированного острого поражения, которая выражается в сохранении нормальной проницаемости сосудов легких, предотвращении нейтрофильной инфильтрации и снижении цитокинов в плазме крови и при этом не будут оказывать иммунодепрессивного действия.

Известно, что производные хиназолина обладают низкой токсичностью. Ожидается, что в исследованиях на цитотоксичность *in vitro* и острой токсичности *in vivo* будет показана их безопасность.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Basu-Ray, I. Cardiac manifestations of coronavirus (COVID-19) / I. Basu-Ray, A. Adeboye, M.P. Soos et al. // StatPearls. — StatPearls Publishing. — 2022.
2. Caricati-Neto, A. Recent advances in pharmacological and non-pharmacological strategies of cardioprotection / A. Caricati-Neto, P.R. Errante, F.S. Menezes-Rodrigues // International journal of molecular sciences. — 2019. — №. 16 (20). — P. 4002.
3. Caricati-Neto, A. Recent advances in pharmacological and non-pharmacological strategies of cardioprotection / A. Caricati-Neto, P.R. Errante, F.S. Menezes-Rodrigues // International journal of molecular sciences. — 2019. — №. 16 (20). — P. 4002.
4. Cumhur Cure, M. Effects of the Na⁺/H⁺ ion exchanger on susceptibility to COVID-19 and the course of the disease / M. Cumhur Cure, E. Cure // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. — 2021.
5. Cummings, B.S. Measurement of cell death in mammalian cells / B.S. Cummings, R.G. Schnellmann // Current protocols in pharmacology. — 2004. — №. 1 (25). — P. 12.8. 1-12.8. 22.
6. D'Alessio, F.R. Mouse models of acute lung injury and ARDS / F.R. D'Alessio // Lung Innate Immunity and Inflammation. — Humana Press, New York, NY, 2018. — P. 341-350.
7. Ehrich, M. In vitro methods for detecting cytotoxicity / M. Ehrich, L.I. Sharova // Current protocols in toxicology. — 2000. — №. 1 (3). — P. 2.6. 1-2.6. 27.
8. Elseidy, S.A. Cardiovascular complications in the Post-Acute COVID-19 syndrome (PACS) / S.A. Elseidy, A.K. Awad, M. Vorla et al. // IJC Heart & Vasculature. — 2022. — Vol. 40. — P.101012.
9. Fu, Z. Cardioprotective Role of Melatonin in Acute Myocardial Infarction / Z. Fu, Y. Jiao, J. Wang et al. // Frontiers in Physiology. — 2020. — Vol. 11. — art. 366. -15 P.
10. Fuster, D.G. Traditional and emerging roles for the SLC9 Na⁺/H⁺ exchangers / D.G. Fuster, R.T. Alexander // Pflugers Archiv-European Journal of Physiology. — 2014. — №. 1 (466). — P. 61-76.

11. Giblett, J.P. Cardioprotection for Acute MI in Light of the CONDI2/ERIC-PPCI Trial: New Targets Needed / J.P. Giblett, H. Bulluck // *Interventional Cardiology Review*. — 2020. — Vol. 15. — 7 P.
12. Giblett, J.P. Cardioprotection for Acute MI in Light of the CONDI2/ERIC-PPCI Trial: New Targets Needed / J.P. Giblett, H. Bulluck // *Interventional Cardiology Review*. — 2020. — Vol. 15. — 7 P.
13. Giblett, J.P. Cardioprotection for Acute MI in Light of the CONDI2/ERIC-PPCI Trial: New Targets Needed / J.P. Giblett, H. Bulluck // *Interventional Cardiology Review*. — 2020. — Vol. 15. — 7 P.
14. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. WHO, 2013.
15. Harhous, Z. An update on the multifaceted roles of STAT3 in the heart / Z. Harhous, G.W. Booz, M. Ovize et al. // *Frontiers in cardiovascular medicine*. — 2019. — Vol. 6 — art. 150. — 18 P.
16. Hussain, M.S. The Burden of Cardiovascular Diseases Due to COVID-19 Pandemic / M.S. Hussain, G. Sharma // *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. — 2022.
17. Jiang, Y. Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy / Y. Jiang, L. Rubin, T. Peng et al. // *International journal of biological sciences*. — 2022. -№. 2 (18). — P. 459.
18. Jovanovic, A. Cardioprotectivesignalling: past, present and future / A. Jovanovic // *European journal of pharmacology*. — 2018. — Vol. 833. — P. 314-319.
19. Jovanovic, A. Cardioprotectivesignalling: past, present and future / A. Jovanovic // *European journal of pharmacology*. — 2018. — Vol. 833. — P. 314-319.
20. Kura, B. Potential Clinical Implications of miR-1 and miR-21 in Heart Disease and Cardioprotection / B. Kura, B. Kalocayova, Y. Devaux, M. Bartekova // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2020. — №. 3 (21). — P. 700.
21. Lawal, I.O. Cardiovascular disturbances in COVID-19: an updated review of the pathophysiology and clinical evidence of cardiovascular damage induced by SARS-CoV-2 / I.O. Lawal, M.M. Kgatle, K. Mokoala et al. // *BMC Cardiovascular Disorders*. — 2022. — №. 1 (22). — C. 1-10.
22. Lefer, D.J. Is cardioprotection dead? / D.J. Lefer, E. Marban // *Circulation*. — 2017. — №. 1 (136). — P. 98-109.
23. Lefer, D.J. Is cardioprotection dead? / D.J. Lefer, E. Marban // *Circulation*. — 2017. — №. 1 (136). — P. 98-109.
24. Lefer, D.J. Is cardioprotection dead? / D.J. Lefer, E. Marban // *Circulation*. — 2017. — №. 1 (136). — P. 98-109.
25. Liu, M. Novel therapeutic targets for hypoxia-related cardiovascular diseases: the role of HIF-1 / M. Liu, G. Galli, Y. Wang et al. // *Frontiers in Physiology*. — 2020. — Vol. 11. -art. 774. — 8 P.
26. Liu, N.B. Novel molecular targets participating in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection / N.B. Liu, M. Wu, C. Chen et al. // *Cardiology Research and Practice*. — 2019. — Vol. 2019. — P. 1-17.
27. Lopaschuk, G.D. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose CoTransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review / G.D. Lopaschuk, S. Verma // *JACC: Basic to Translational Science*. — 2020. — №. 6 (5). — P. 632-644.
28. Mendis, S. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними. Под редакцией Shanthi Mendis, Pekka Puska и Bo Norrving. — 2013.
29. Orłowski, J. Na⁺/H⁺ exchangers / J. Orłowski, S. Grinstein // *Comprehensive Physiology*. — 2011. — №. 4 (1). — P. 2083-2100.

30. Orłowski, J. Na⁺/H⁺ exchangers / J. Orłowski, S. Grinstein // *Comprehensive Physiology*. — 2011. — №. 4 (1). — P. 2083-2100.
31. Padan, E. Sodium-proton (Na⁺/H⁺) antiporters: properties and roles in health and disease / E. Padan, M. Landau // *The Alkali Metal Ions: Their Role for Life*. — Springer, Cham. — 2016. — P. 391-458.
32. Pedersen, S.F. The SLC9A-C mammalian Na⁺/H⁺ exchanger family: molecules, mechanisms, and physiology / S.F. Pedersen, L. Counillon // *Physiological reviews*. — 2019. — №. 4 (99). — P. 2015-2113.
33. Pedersen, S.F. The SLC9A-C mammalian Na⁺/H⁺ exchanger family: molecules, mechanisms, and physiology / S.F. Pedersen, L. Counillon // *Physiological reviews*. — 2019. — №. 4 (99). — P. 2015-2113.
34. Rauf, M.K. Novel approaches to screening guanidine derivatives / M.K. Rauf, Imtiaz-ud-Din, A. Badshah // *Expert opinion on drug discovery*. — 2014. — №. 1 (9). — P. 39-53.
35. Saczewski, F. Biological activities of guanidine compounds / F. Saczewski, L. Balewski // *Expert opinion on therapeutic patents*. — 2009. — №.10 (19). — P. 1417-1448.
36. Saczewski, F. Biological activities of guanidine compounds, 2008-2012 update [Text] / F. Saczewski, L. Balewski // *Expert opinion on therapeutic patents*. — 2013. — №. 8 (23). — P. 965995.
37. Samotrueva, M.A. Antimicrobial Activity Study of New Quinazolin-4 (3h)-Ones Against Staphylococcus Aureus and Streptococcus Pneumoniae / M.A. Samotrueva, A.A. Ozerov, A.A. Starikova et al. // *Pharmacy & Pharmacology*. — 2021. — №. 4 (9). — P. 318-329.
38. Spasov, A. Synthesis and multifaceted pharmacological activity of novel quinazoline NHE-1 inhibitors / A. Spasov, A. Ozerov, P. Vassiliev et al. // *Scientific reports*. — 2021. — №. 1 (11). P. 1-13.
39. Spasov, A.A. Effects of Zoniporide and BMA-1321 Compound on the Rate of Oxygen Absorption by Cardiomyocyte Mitochondria in Rats with Experimental Chronic Heart Failure / A.A. Spasov, N.A. Gurova, T.A. Popova et al. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. — 2021. №. 3 (170). — P. 316-320.
40. Suleiman, M. The role of CD44, hyaluronan and NHE1 in cardiac remodeling / M. Suleiman, N. Abdulrahman, H. Yalcin et al. // *Life sciences*. — 2018. — Vol. 209. — P. 197-201.
41. Szteyn, K. BKCa Channels as Targets for Cardioprotection / K. Szteyn, H. Singh // *Antioxidants*. — 2020. — №. 8 (9). — P. 760.
42. Tereshchenko L.G. Risk of cardiovascular events after COVID-19 / L.G. Tereshchenko, A. Bishop, N. Fisher-Campbell et al // *The American journal of cardiology*. — 2022. — Vol. 179. — P. 102-109.
43. Timmis, A. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019 / Timmis A., Townsend N., Gale C.P. et al. // *European heart journal*. — 2020. — №. 1 (41). — P. 12-85.
44. Tsikas D. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L-arginine/nitric oxide area of research / D. Tsikas // *Journal of Chromatography B*. — 2007. -№. 1-2 (851). — P. 51-70.
45. Xu, H. SLC9 gene family: function, expression, and regulation / H. Xu, F.K. Ghishan, P.R. Kiela // *Comprehensive Physiology*. — 2011. — №. 2 (8). — P. 555-583.
46. Yeves, A.M. Na⁺/H⁺ exchanger and cardiac hypertrophy / A.M. Yeves, I.L. Ennis // *Hipertension y riesgo vascular*. — 2020. — №. 1 (37). — P. 22-32.
47. Yeves, A.M. Na⁺/H⁺ exchanger and cardiac hypertrophy [Text] / A.M. Yeves, I.L. Ennis // *Hipertension y riesgo vascular*. — 2020. — №. 1 (37). — P. 22-32.
48. Zanza, C. Cytokine storm in COVID-19: immunopathogenesis and therapy / C. Zanza, T. Romenskaya, A.C. Manetti et al. // *Medicina*. — 2022. -№. 2 (58). — P. 144.

49. Zhabyeyev, P. PI3Ka in cardioprotection: Cytoskeleton, late Na⁺ current, and mechanism of arrhythmias / P. Zhabyeyev, X. Chen, B. Vanhaesebroeck, G.Y. Oudit // *Channels*. — 2019. — №. 1 (13). — P. 520-532.
50. Zhang, Y. Amelioration of Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Rats by Na-H Exchanger-1 Inhibitor Amiloride Is Associated with Reversal of ERK Mitogen-Activated Protein Kinase / Y. Zhang, H. He, B. Zhan et al. // *BioMed research international*. — 2018. — Vol. 2018. — 7 p.
51. Абдуллаева, З.А. Сердечно-сосудистые осложнения на фоне перенесенного COVID-19 / З.А. Абдуллаева, Х.Н. Ньматов, З.А. Насырова и др. // *Central Asian journal of medical and natural sciences*. — 2022. — №. 2 (3). — С. 17-21.
52. Арзамасцев, Е.В. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств / Е.В. Арзамасцев, И.В. Березовская, О.Л. Верстакова и др. // В Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: Гриф и К. — 2012. — С. 385-416.
53. Ахмедова, М.Д. Состояние иммунореактивности при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19: поведение основных медиаторов воспаления // *International Scientific and Practical conference «COVID-19 and other topical infections of Central Asia» June 23-24, 2022, Shymkent*. — P. 164.
54. Береславская Е. Заболевания сердечно-сосудистой системы. Современный взгляд на лечение и профилактику. — Litres, 2022.
55. Бойцов, С.А. Оценка возможности сравнения показателей смертности от болезней системы кровообращения в России и США / С.А. Бойцов, Е.М. Андреев, И.В. Самородская // *Кардиология*. — 2017. — №. 1 (57). — С. 5-16.
56. Бульон, В.В. Кардиопротекция при ишемическом повреждении миокарда / В.В. Бульон, И.Б. Крылова, Е.Н. Селина // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2018. — №. 2 (16). — С.13-17.
57. Васильев, П.М. Ансамблевый дискриминантный анализ зависимости NHE-1-ингибирующей активности циклических гуанидинов от централизованных на гуанидиновый фрагмент электронных параметров / П.М. Васильев, А.А. Спасов, В.Ю. Муравьева и др. // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. — 2016. — №. 2 (58). — С. 87-90.
58. Вишневская, В.В. Влияние ингибиторов NHE-1 зонипорида и ВМА-1321 на сократительную активность миокарда животных с хронической сердечной недостаточностью / В.В. Вишневская, Н.А. Гурова, А.А. Спасов и др. // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2022. -№. 4 (85). — С. 3-8.
59. Власов, С.В. Синтез комбинаторных библиотек сульфамидов на основе 3-(пиперидин-4-ил) хиазолин-4 (ЗН)-она и исследование их антимикробной активности / С.В. Власов, К.Ю. Кроленко, И.А. Журавель и др. // *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. — 2015. — №. 3. — С. 236-240.
60. Влияние амилорида на активность Ca²⁺/3H-обменника тромбоцитов / Н.А. Гурова, А.С. Питерсен, В.Ю. Федорчук и др. // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. — 2012. — №. 2 (34). — С. 19-21.
61. Галаган М.Е. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо- и эндогенных источников / М.Е. Галаган, А.В. Широколова, А.Ф. Ванин // *Вопросы медицинской химии*. — 1991. — №. 1 (37). — С. 67-70.
62. Галаган М.Е. Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо- и эндогенных источников / М.Е. Галаган, А.В. Широколова, А.Ф. Ванин // *Вопросы медицинской химии*. — 1991. — №. 1 (37). — С. 67-70.

63. Глобальный план действий по профилактике неинфекционных болезней и борьбе с ними на 2013-2020 гг. Женева: всемирная организация здравоохранения; 2014.
64. Гурова, Н.Л. Кардиопротекторные свойства зонипорида на модели ишемического и реперфузионного повреждения миокарда у крыс / Н.Л. Гурова, Л.Л. Спасов, Л.С. Тимофеева и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2013. — №. 8 (76). — С. 17-19.
65. Гурова, Н.А. Цитопротекторные свойства нового ингибитора Na^+/H^+ обменника / Н.А. Гурова, А.А. Спасов, В.Ю. Муравьева и др. // Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета. — 2015. — С. 18-21.
66. Демидова Т.Ю., Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Т. Ю. Демидова, К. Г. Лобанова, С. Н. Переходов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2021. — Т. 20, № 1. — С. 47-58. — DOI 10.15829/1728-8800-2021-2750. — EDN ЕКІКJС.
67. Драпкина, О.М. Методические аспекты оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности при COVID-19 / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, М.Г. Сивцева и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2020. — №. 3 (19). — С. 302-309.
68. Зарянова, Е.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19 / Е.А. Зарянова, Г.Л. Осипова, В.В. Осипова // Пульмонология. — 2022. — №. 59 (32). — С. 755-762.
69. Зверев, Я.Ф. Ингибирование Na^+/H^+ обмена как новый подход к защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. — 2003. — №. 3 (2). — С. 16-34.
70. Иванов, Д.О. Заболевания сердечно сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы / Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов и др. // Медицина и организация здравоохранения. — 2019. — №. 2 (4). — С. 4-12.
71. Искаков, Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Е.Б. Искаков // Медицина и экология. — 2017. — №. 2 (83). — С. 19-28.
72. Ишмурзин, Г.П. Взаимодействие вируса SARS-COV-2 и сердечно-сосудистой системы: клиническая характеристика и патогенетическое обоснование / Г.П. Ишмурзин, О.А. Серебрякова, К.Н. Сюзёв и др. // Вестник современной клинической медицины. — 2022. -№. 1 (15). — С. 34-42.
73. Кодониди, И.П. N-производные хиназолинона-4 и их ациклические предшественники: синтез и взаимосвязь структура-психотропная активность / И.П. Кодониди, Э.Т. Оганесян, Д.С. Золотых и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2012. — №. 4. — С. 27-33.
74. Кожухов, С.Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике / С.Н. Кожухов, А.Н. Пархоменко // Запорожский медицинский журнал. — 2019. — №. 4 (21). — С. 528-537.
75. Кожухов, С.Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике / С.Н. Кожухов, А.Н. Пархоменко // Запорожский медицинский журнал. — 2019. — №. 4 (21). — С. 528-537.
76. Козлов, И.А. Фармакологическая кардиопротекция: что нового? / И.А. Козлов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2019. — №. 2 (16). — С. 57-66.
77. Козлов, И.А. Фармакологическая кардиопротекция: что нового? / И.А. Козлов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2019. — №. 2 (16). — С. 57-66.

78. Мирсалиев, М.М. Риски сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19 на фоне ХОБЛ / М.М. Мирсалиев, В.К. Исраилова, Г.К. Айткожин и др. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2022. — №. 1. — С. 75-83.
79. Патент РФ RU 2654062 С2. Производные хиназолин-4(3н)-она, ингибирующие натрий-водородный обмен / В.И. Петров А.А. Спасов, А.А. Озеров, М.С. Новиков, Н.А. Гурова, В.В. Гурова. // опубл. 16.05.2018. Бюл. изобретений. — 2018. — №. 14. — 12 С.
80. Патент РФ RU2622638. Производные хиназолин-4(3н)-она, обладающие нейро- и кардиопротекторной активностью / Петров В.И., Тюренков И.Н., Озеров А.А., Новиков М.С., Перфилова В.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В // опубл. 19.06.2017. Бюл. изобретений. — 2017. — №. 17. — 17 С.
81. Патент РФ RU2622638. Производные хиназолин-4(3н)-она, обладающие нейро- и кардиопротекторной активностью / Петров В.И., Тюренков И.Н., Озеров А.А., Новиков М.С., Перфилова В.Н., Куркин Д.В., Волотова Е.В // опубл. 19.06.2017. Бюл. изобретений. — 2017. — №. 17. — 17 С.
82. Перфилова, В.Н. Влияние ингибиторов NHE-1 зонипорида и вма-1321 на уровень продуктов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной системы в митохондриях сердца животных с хронической сердечной недостаточностью / В.Н. Перфилова, Н.А. Гурова, Т.А. Попова и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2019. — №. 3 (71). — С. 62-65.
83. Петров, В.И. Производные хиназолин-4 (3н)-она, обладающие нейро- и кардиопротекторной активностью. — 2017.
84. Писаренко, О.И. Ингибиторы Na^+/H^+ обмена — новый класс кардиопротекторов / О.И. Писаренко // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2004. — №. 9 (90). — С. 1103-1110.
85. Покровский, М.В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др. // Кубанский научный медицинский вестник. — 2006. — №. 10. — С. 72-77.
86. Покровский, М.В. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др. // Кубанский научный медицинский вестник. — 2006. — №. 10. — С. 72-77.
87. Рейегееп, S.F. The SLC9A-C mammalian Na^+/H^+ exchanger family: molecules, mechanisms, and physiology / S.F. Pedersen, L. Counillon // Physiological reviews. — 2019. — №. 4 (99). — P. 2015-2113.
88. Резван, В.В. Роль метаболической терапии в современной кардиологии / В.В. Резван, И.С. Васильева // Кардиология. — 2016. — №. 5 (56). — С. 78-80.
89. Самородская, И.В. Вклад четырех групп неинфекционных заболеваний в смертность населения регионов Российской Федерации в 2015 г / И.В. Самородская, В.Н. Ларина, С.А. Бойцов // Профилактическая медицина. — 2018. — №. 1 (21). — С. 32-38.
90. Самотруева, М.А. Противомикробная активность нового производного хиназолина VMA-13-03 / М.А. Самотруева, А.А. Цибизова, Н.М. Габитова, // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2020. -№. 8 (83). — С. 24-28.
91. Самотруева, М.А. Синтез и иммуотропная активность карбонильных производных хиназолин-4 (3 Щ-она / М.А. Самотруева, А.А. Цибизова, А.А. Озеров и др. // Химико-фармацевтический журнал. — 2016. — №. 6 (50). — С. 12-14.

92. Спасов, А.А. Антиаритмические свойства зонипорида (экспериментальное исследование) / А.А. Спасов, Н.А. Гурова, А.С. Тимофеева и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2014. — №. 6 (77). — С. 13-17.
93. Спасов, А.А. Влияние зонипорида и соединения ВМА-1321 на скорость поглощения кислорода митохондриями клеток сердца крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью / А.А. Спасов, Н.А. Гурова, Т.А. Попова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2020. — №. 9 (170). — С. 306-311.
94. Спасов, А.А. Структура и биологическая роль NHE1. Фармакологическая регуляция активности / А.А. Спасов, Н.А. Гурова, М.В. Харитонова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2013. — №. 1 (76). — С. 43-48.
95. Тюренков, И.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению кардиотонической активности лекарственных средств / И.Н. Тюренков, В.Н. Перфилова // Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. — М.: Гриф и К. — 2012. — С. 375-384.
96. Тюренков, И.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению кардиотонической активности лекарственных средств / И.Н. Тюренков, В.Н. Перфилова // Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. — М.: Гриф и К. — 2012. — С. 375-384.
97. Тюренков, И.Н. Ноотропная активность амидов хиназолинового ряда / И.Н. Тюренков, А.А. Озеров, Е.Н. Шматова и др. // Химико-фармацевтический журнал. — 2015. — №. 2 (49). — С. 18-20.
98. Усачева, Е.В. Мифы и реальность кардиопротективной терапии / Е.В. Усачева // РМЖ. — 2016. — №. 9 (24). — С. 546-550.
99. Усачева, Е.В. Мифы и реальность кардиопротективной терапии / Е.В. Усачева // РМЖ. — 2016. — №. 9 (24). — С. 546-550.
100. Ушаков, И. Б. Рискометрия в медико-биологических исследованиях / И. Б. Ушаков, П. С. Турзин, Б. И. Давыдов // Гигиена и санитария. — 2002. — №. 6. — С. 16-18. — EDN LQEXQS.
101. Цибизова, А.А. Влияние новых хиназолиновых производных на фагоцитарную активность нейтрофилов / А.А. Цибизова, И.Н. Тюренков, А.А. Озеров // Прикаспийский вестник медицины и фармации. — 2020. — №. 1 (1). — С. 51-56.
102. Цибизова, А.А. Оценка иммуноотропной активности карбонильных производных хиназолина в условиях острого иммунного стресса / А.А. Цибизова, И.Н. Тюренков, М.А. Самоутруева // Астраханский медицинский журнал. — 2018. — №. 4 (13). — С. 108-115.
103. Шляхто, Е.В. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? / Е.В. Шляхто, Е.И. Баранова // Российский кардиологический журнал. — 2020. -№. 7 (25). — С. 10-18.
104. Шляхто, Е.В. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? / Е.В. Шляхто, Е.И. Баранова // Российский кардиологический журнал. — 2020. — №. 7 (25). — С. 10-18.
105. Эргашева, З.А. COVID-19 и сердечно-сосудистая система / З.А. Эргашева // Rehealth journal. — 2022. — №. 3 (15). — С. 1-7.

ПРОЕКТ #NEUROСНЕБУРАШКА

Организация: ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

**Проектная команда: Олексик В.С.¹, Борзенко Е.С.², Ходус С.В.³, Шульга А.С.⁴,
Кучер А.В.⁵, Солонин А. П.⁶**

- 1. Старший преподаватель кафедры анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи ФПДО*
- 2. Проректор по стратегическому развитию и цифровой трансформации*
- 3. Руководитель Аккредитационно-симуляционного центра*
- 4. Ассистент кафедры анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи ФПДО*
- 5. Ассистент кафедры анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи ФПДО*
- 6. ассистент кафедры анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи ФПДО*

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня особенно чётко Президентом В.В. Путиным сформулированы перед медицинским образовательным сообществом цели и задачи развития государственного управления и развития трендов образовательной среды, требования к работе медицинских и фармацевтических вузов, направленных на устойчивость и трансформацию системы здравоохранения. основополагающей концепцией опережающего развития здравоохранения Российской Федерации является создание Национальной системы, интегрирующей все образовательные и медицинские мощности страны, независимо от формы собственности и ведомственной принадлежности, на основе единых требований к доступности и качеству медицинской помощи и квалификации медицинских работников.

Перед Российскими вузами стоит ряд вызовов и ограничений, требующих современных путей решения. Для Амурской области, как региона Дальнего Востока, наиболее актуальными являются аспекты социально-экономического позиционирования, вопросы логистики и трансфера ресурсов, технологий и услуг.

Особенно остро на Дальнем Востоке и, в частности, Амурской области, учитывая большую протяжённость региона и низкую плотность населения, стоит вопрос о логистике и трансфере медицинской услуги, а также доступности высококвалифицированной медицинской помощи в связи с удаленностью от административных центров. Также учитывая современные реалии, пандемию новой коронавирусной инфекции COVID 19, большую загруженность первичного звена и как следствие проблемы с первичными медицинскими осмотрами, большими очередями к узким специалистам и большая нагрузка на врача участкового-терапевта. Помимо этого, недооснащенность организаций первичного звена здравоохранения квалифицированными медицинскими кадрами на фоне продолжающейся пандемии и реалий геополитической обстановки, нерешенных «бюрократических» проблем с отчетной и текущей документацией привели к эмоциональному выгоранию медицинских работников, формализации рутинности выполнения трудовых функций. Примером может служить несоответствие вносимых в документацию данных реальной обстановке из-за различия субъективных симптомов заболеваний в различных социальных, возрастных,

конституциональных и региональных группах пациентов, а также усредненными и формализованными данными клинических протоколов и рекомендаций.

Безусловно, с целью обеспечения доступности медицинской помощи гражданам, приоритетным вектором становится маршрутизация, сетевая интеграция и поэтапное внедрение фундаментальной новаторской навигационной системы персонифицированной медицинской помощи с цифровизацией и использованием симуляционных, информационных и IT технологий.

Академия — одно из ведущих образовательных учреждений Дальнего Востока. Имеет большой научный задел, огромный технопарк, включающий современные виртуальные тренажеры, роботы-симуляторы пациентов, что дает возможность трансформации Академии из образовательного учреждения в современный инновационный центр содействия развития региона.

Учитывая все вышеописанные аспекты, рабочей группой Академии был разработан и представлен для участия в программе президентского внимания «Приоритет 2030. Дальний Восток» проект стратегического развития нашего вуза до 2030г. под названием «R&D центр СИМПрактика», предусматривающий пошаговую трансформацию всех институциональных политик, направленных на достижение целевой миссии — Университет 4.0. В рамках стратегического развития «R&D центр СИМПрактика», будет реализован проект #NeuroСНЕбурашка

АССИСТЕНТ-ВРАЧ «#NEUROСНЕБУРАШКА»

Цифровым «сердцем» реализации проекта стратегического развития «R&D центр СИМПрактика» и конечным цифровым продуктом станет Искусственный интеллект на основе нейросети, обрабатывающей «большие данные» в режиме «онлайн», «здесь и сейчас». Название данного продукта определено — #NeuroСНЕбурашка сочетание аббревиатур «разум», Clisical Higher Education и будущего России.

Программный продукт #NeuroСНЕбурашка, основанный на функционировании нейросети, искусственного интеллекта и постоянного потока больших данных из медицинских организаций страны, является уникальной самообучающийся в непрерывном режиме системой «врач учит нейросеть — нейросеть учит врача». Персонифицированные прогностические модели заболеваний являются динамической, постоянно обновляющейся структурой, различающиеся в рамках одной нозологии особенностями, зависящими от возраста, социального статуса, этнической принадлежности, территории проживания пациентов и др. Цифровые модели — результат работы ИИ, «живая» модель, меняющаяся в режиме «онлайн» при поступлении новых медицинских данных и данных от пациентов. Важнейшим этапом реализации проекта станет интеграция программного продукта в симуляционное оборудование 7 класса реалистичности, оснащенное искусственным интеллектом, эволюционировавшим совместно с эволюцией патологии и пациента, которые позволят апробировать полученный продукт. Данные модели могут быть интегрированы в клинические рекомендации, протоколы лечения, стандарты оказания медицинской помощи, что положительно повлияет на улучшение качества и снижение стоимости медицинских услуг и, как следствие, улучшение проблемных целевых показателей здравоохранения Российской Федерации. научные испытания прогностических моделей заболеваний и траектории медицинских услуг.

Главная цель данного проекта — создание уникальной прогностической модели персонифицированного вида медицинской помощи.

Достижение данной цели планируется через постановку задач в области трансформации основных политик вуза, а также трансляцией методологии достижения поставленных задач

и результатов реализации проекта «СИМПрактика» в социально-экономическую сферу развития макрорегиона.

Трансформация научной политики вуза предусматривает решение таких задач проекта, как:

- Создание цифрового банка прогностических моделей заболеваний (на основе симуляционных платформ).
- Создание модели персонафицированной прогностической медицины и потоков медицинской информации под запрос пациента.
- Формирование индивидуальной траектории медицинских услуг с использованием анализа больших данных и искусственного интеллекта.

Площадкой реализации научной политики должна стать «Научная мастерская», объединяющая всех ученых и обучающихся Академии с привлечением сетевых участников научных исследований из образовательных и медицинских организаций России и зарубежья. Научная и опытно-конструкторская деятельность Мастерской направлена на реализацию Программы стратегического развития и должна охватывать все аспекты реализации и трансляции проекта, включая разработки в сфере информационных технологий. Векторными треками научных и опытно-конструкторских работ станут:

- Big Data (большие данные) медицинской и социальной направленности
- Про_Болезнь — «Машинное» создание индивидуальных моделей заболеваний на основе обработки больших данных искусственным интеллектом на разработанной платформе ПО — проект #NeuroСНЕбурашка
- Про_Лечение — создание персонафицированной траектории медицинских услуг населению с учетом индивидуальных особенностей населения (возраст, социальные условия, регион проживания и др.)

Основным продуктом реализации Программы развития станет ассистент-врач «#NeuroСНЕбурашка» — как совокупность программного обеспечения с базой данных научных исследований в области здравоохранения региона и РФ. Причем лечебный, диагностический и профилактические процессы становятся пациентоориентированными и персонафицированными. Ассистент-врач «#NeuroСНЕбурашка» позволит на основе полученной информации от пациента — жалоб, анамнеза, проведенного быстрого «визуального» осмотра ИИ (считывания основной информации — SpO₂, АД, ЧСС, глюкоза крови, мимика, антропометрические данные и прочее), сможет построить персонафицированный «трек» получения медицинской помощи, сформировать траекторию и дать рекомендации к какому врачу обратиться, в каком виде помощи нуждается пациент — первичной, экстренной, неотложной, специализированной, высокоспециализированной. При интеграции ассистента врача #NeuroСНЕбурашка в Единую систему медицинской организации, позволит записать пациента к конкретному специалисту, минуя обход всех смежных специалистов, при плановом лечении направить на необходимые дополнительные обследования, учитывая клинические рекомендации (лабораторные, инструментальные) или при необходимости вызвать врача, СМП для оказания медицинской помощи в экстренной и неотложной форме. Готовый цифровой продукт можно располагать как в медицинской организации, для обеспечения быстрой маршрутизации и избегания необоснованных консультаций, медицинских осмотров и «задержки» предоставления медицинской услуги, так и возможность использовать его в «Online» режиме. «Online» режим подразумевает, что пациент живущий в отдаленных районах, где возможность получения быстрой и качественной специализированной медицинской помощи отсутствует или ограничена, может используя телефон или любой другой гаджет ввести свои данные (жалобы, анамнез, фото и др.) получить заключение в какой форме помощи пациент нуждается, при необходимости вызвать СМП или записаться

на прием к нужному специалисту, а также при создании Единого call-центра, возможность решить вопрос о получении высокоспециализированной медицинской.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интеграция прогностических моделей заболеваний на платформе ИИ «#NeuroСНЕбурашка» в систему логистики оказания медицинской помощи населению Амурской области планируется в 2028 г., на территории Российской Федерации — к 2030 году.

Возможные продукты коммерциализации:

- NeuroСНЕбурашка- как программный продукт;
- Кастомный R&D-специалист в сфере здравоохранения (клиент ориентированная и таргетная система индивидуальной траектории образования под запрос заказчика);
- Программы ПК с применением методики дистанционных симуляций и учетом индивидуальной траектории обучения;
- Прогностические модели заболеваний (для интеграции в симуляционное оборудование, электронные продукты и программы образования);
- Медиа продукты социальной направленности;
- Я-провайдер первой помощи;
- Цифровой предуниверсарий.

Социально-экономические эффекты реализации программы стратегического развития Академии. Глобальными результатами трансляции методов решения задач проекта, достигнутых результатов в социально-экономическую сферу с последующей трансформацией образа мышления населения и вектора политики государства в макрорегионе Дальнего востока и Российской Федерации должны привести к повышению социальной привлекательности (увеличение численности населения) Дальнего Востока через треки:

- доступная и качественная первичная медико-санитарная помощь;
- доступная специализированная помощь;
- SMART-поликлиника и SMART-медицина;
- персонифицированная медицина;
- регион-специфичная медицина;
- доступные общеразвивающие обучающие и социальные программы;
- SMART-Академия;
- технопарк для образовательной, научной, социальной деятельности, с возможностью интеграции результатов собственных разработок;
- R&D-преподаватели мирового уровня;
- безбарьерный профессиональный рост;
- медицина на дому.

Привлекательная инвестиционная площадка:

- инвестиции в программный продукт #NeuroСНЕчебурашка с последующей коммерциализацией и выгоднопреобретением;
- кастомный R&D-специалист в сфере здравоохранения;
- технопарк «SIMпрактика»
- возможность прогностного моделирования управления процессами и ЧС природного и техногенного характера на предприятиях региона и Российской Федерации;
- социальная медиа-продукция;
- научная оценка эффективности инновационных методов лечения и диагностики с применением технологии #NeuroСНЕбурашка;

-
- проекты по интеграции в систему #NeuroСНЕбурашка носимого диагностического оборудования систем биометрии с целью обеспечения эпидемиологической безопасности на производстве, в местах массового скопления людей;
 - проекты интеграции в систему #NeuroСНЕбурашка аппаратуры неинвазивного мониторинга витальных функций и систем биометрии с целью разработки технологических решений по маршрутизации пациентов на этапе поликлинической и стационарной помощи;
 - проекты интеграции в систему #NeuroСНЕбурашка аппаратуры неинвазивного мониторинга витальных функций и систем биометрии с целью индивидуальной цифровой медицинской помощи населению, в том числе в труднодоступных районах Российской Федерации;
 - разработка учебного и симуляционного оборудования
 - разработка носимых систем мониторинга витальных функций и биометрии с возможностью передачи информации по закрытым каналам связи;
 - инфраструктурный и архитектурный комплексы Академии как центры притяжения молодёжи.

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ

Организация: ФГБУ «НМИЦК им. Ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Проектная команда: Панченко Е.П.¹, Кривошеева Е.Н.², Хакимова М.Б.³, Баулина Н.М.⁴, Киселев И.С.⁵

1. Руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, д.м.н., профессор

2. Младший научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

3. Аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

4. Старший научный сотрудник молодежной научной группы генетических и эпигенетических исследований лаборатории функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

5. Старший научный сотрудник молодежной научной группы генетических и эпигенетических исследований лаборатории функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

ОЦЕНКА СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) часто сопровождается поражением у больных периферических артерий, что обусловлено системным характером атеротромботического процесса. Так, в одном из наиболее крупных регистров, включившем 67,888 больных с факторами риска или стабильными проявлениями атеротромбоза, мультифокальное поражение обнаруживалось в каждом четвертом случае [1,2].

В последние годы значительно вырос интерес ученых к пациентам с мультифокальным атеросклерозом (МФА), т. к. на основании крупных регистров стало очевидно, что данная патология ассоциируется с потенциально высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), который увеличивается пропорционально количеству пораженных сосудистых бассейнов [3-8]. Продемонстрирована лучшая прогностическая ценность МФА в сравнении с критериями очень высокого риска (сердечно-сосудистое заболевание в комбинации с сахарным диабетом, курением, дислипидемией и/или недавним коронарным событием), разработанными американской коллегией кардиологов АНА в отношении риска повторных крупных ССО в течение 10 лет [5]. Наличие сопутствующего МФА у больных ИБС (независимо от периферических симптомов) является одним из ключевых факторов риска, ассоциирующихся с развитием тромботических осложнений в любых сосудистых бассейнах [3, 9].

Оптимальной стратегией с точки зрения снижения риска тромботических осложнений представляется усиление антитромботической терапии (АТТ). Существующие рекомендации европейского и российского кардиологических обществ подразумевают возможность усиления антитромботической терапии подобных больных ИБС с мультифокальным

атеросклерозом: назначение длительного приема второго антитромбоцитарного препарата (в частности, клопидогрела) или «сосудистой» дозы ривароксабана (2,5 мг 2р/сут) в дополнение к ацетилсалициловой кислоте (АСК) [10, 11].

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Несмотря на высокий риск ССО, рандомизированных клинических исследований, посвященных АТТ исключительно у больных с МФА, нет. Вряде исследований, оценивающих стратегии усиленной АТТ (различные типы ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов или ингибиторы Ха фактора) у пациентов, как правило, перенёсших острый коронарный синдром и/или эндоваскулярное вмешательство, выделяли подгруппы пациентов с МФА.

В исследованиях DAPT и PEGASUS [12,13] продление двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) (АСК + ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов) у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и имеющих высокий риск ишемических событий, снижало частоту повторного ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти ценой увеличения риска крупных кровотечений. В хорошо известном исследовании COMPASS [14] наибольшей пользы от интенсификации терапии (присоединения ривароксабана 2,5 мг 2р/сут к АСК) удалось добиться в группе пациентов с периферическим атеросклерозом [15], неизбежное повышение риска кровотечений в данном исследовании нивелировало достоверное снижение общей смертности.

Таким образом, на современном этапе продемонстрировано преимущество усиления антитромботической терапии относительно риска ишемических событий. Однако данных сравнения продления ДАТТ и комбинации АСК с низкой дозой ривароксабана (2,5 мг 2р/сут), рекомендуемых для этих целей, и стандартной монотерапии АСК для больных стабильной ИБС и МФА после плановой реваскуляризации нет.

Известно, что чем выше риск исходов, связанных с ишемией, тем выше риск развития кровотечений [16-18]. Клинические факторы риска этих неблагоприятных событий взаимосвязаны. Оптимальной шкалы, которая бы оценивала исключительно риск кровотечений или риск тромбозов, нет. Есть основания полагать, что при принятии решения о целесообразности усиления антитромботической терапии (оценке соотношения пользы и риска такого лечения) можно дополнительно ориентироваться не только на клинические факторы, но и на лабораторные показатели. Ряд биомаркеров: ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15), а также фактор Виллебранда (ФВ) ранее продемонстрировали прогностическую значимость в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений [19]. Кроме того, имеет потенциал эпигенетический подход (измерение плазменной концентрации тромбоцитарных микроРНК) в качестве оценки риска атеротромботических осложнений, в т.ч. у пациентов с МФА, а также для возможной оценки эффективности антитромботической терапии у данной категории пациентов [20].

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ

Получение клинической и лабораторной характеристики пациентов с МФА в реальной клинической практике, а также оценка частоты и структуры тромбозов и кровотечений на фоне различных режимов антитромботической терапии у данной категории пациентов. В ходе многофакторного анализа будут определены клинические и лабораторные предикторы тромботических осложнений и кровотечений у больных с ИБС и МФА. На основании полученных данных планируется разработать критерии для выбора режима оптимальной антитромботической терапии, в т.ч. с использованием эпигенетического подхода.

В отделе клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России накоплен большой опыт наблюдения больных с ИБС, длительно получающих антитромботические препараты. У больных стабильной ИБС, включавшихся в российские и международные регистры (REACH, AGHATA), сопутствующий МФА обнаруживался почти в 30% случаев [1,2, 21-24]. Остается много вопросов в отношении оптимальной тактики лечения пациентов с МФА. Стандартом лечения является хирургическая реваскуляризация, снижающая, по крайней мере в ближайшей перспективе, риск развития ишемических катастроф — ИМ, инсульта, острой ишемии нижних конечностей. Учитывая известную прямую связь атеросклероза и тромбоза в фокусе внимания находится антитромботическая терапия пациентов с МФА. Обеспечение проходимости имплантированного в ходе чрескожного коронарного вмешательства стента предусматривает обязательное назначение ДАТТ, включающей АСК и блокатор P2Y12 рецепторов тромбоцитов (в случае плановых вмешательств препаратом выбора является клопидогрел) [10, 11]. Такой же подход к антитромбоцитарной терапии, призванный улучшить проходимость венозных шунтов, может обсуждаться и у больных стабильной ИБС, подвергнутых коронарному шунтированию, особенно при диффузном поражении коронарных артерий [10, 25, 26]. Период ДАТТ обычно ограничивается 6 месяцами после плановых процедур чрескожного коронарного вмешательства и 12 месяцами после плановых операций коронарного шунтирования. По истечении этого срока стандартом является монотерапия АСК или при ее непереносимости — клопидогрелом. По данным проспективного регистра длительной антитромботической терапии REGATA-1 (НМИЦ Кардиологии МЗ РФ, NCT04347200), наличие сопутствующего периферического атеросклероза у больных ИБС, подвергнутых плановым процедурам чрескожного коронарного вмешательства (реваскуляризация коронарного бассейна), ассоциировалось с четырехкратным увеличением вероятности развития тромботических осложнений в различных сосудистых бассейнах [27]. Увеличение риска тромботических осложнений у указанной категории больных совпало с плановым завершением ДАТТ. Кроме того, по нашим данным, у пациентов со стабильной многососудистой ИБС, успешно перенесших операцию коронарного шунтирования и имеющих сопутствующий атеросклероз сонных артерий, несмотря на полную реваскуляризацию коронарного и каротидного бассейнов, частота тромботических осложнений на протяжении двух лет наблюдения оказалась высокой (11,1%) [28]. Части больных, характеризующихся наибольшим количеством сопутствующих заболеваний, при выписке назначали комбинации АСК и оральное антикоагулянта на срок до 6 месяцев, в этой группе отмена антикоагулянта приводила к увеличению частоты тромботических осложнений. Больные со стабильными проявлениями атеротромбоза полностью соответствуют критериям исследования COMPASS (ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации АСК), в котором наличие МФА являлось самостоятельным критерием включения [14, 29].

Одной из задач планируемого исследования является изучение частоты и структуры тромбозов и кровотечений у больных с МФА при разных режимах антитромботического лечения: двойная антиагрегантная терапия (АСК + клопидогрел), комбинация АСК с ривароксабаном 2,5 мг 2р/сут, монотерапия АСК. В наблюдательное исследование будут включены больные (n=100) многососудистой ИБС в сочетании с документированным атеросклеротическим поражением одного из периферических сосудистых бассейнов: (стенозы $\geq 50\%$), получающие антитромботическую терапию АСК в комбинации с «сосудистой» дозой ривароксабана 2,5 мг 2р/сут. Планируется набор и наблюдение такой же когорты больных (n=100), которым будет продлена ДАТТ (АСК+клопидогрел) до 18-24 мес. после плановой реваскуляризации миокарда. Третья группа сравнения (n=150) — больные

со стабильной многососудистой ИБС и периферическим атеросклерозом, получающие монотерапию АСК.

Также на основании описанного плана исследования планируется установить клинические факторы, связанные с развитием негативных исходов у больных с мультифокальным атеросклерозом.

Отличительной чертой отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России является тесное содружество клинической и лабораторной деятельности (исследования различных параметров гемостаза). Сотрудниками клинического подразделения накоплен большой опыт наблюдения больных с ИБС и периферическим атеросклерозом, а в лабораторном подразделении имеется необходимое оборудование и опыт определения и трактовки значимости показателей, ранее продемонстрировавших прогностическую ценность в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений.

Распространенный атеросклероз отражает выраженное нарушение функции эндотелия, его повреждение [30], что можно рассматривать как один из потенциальных механизмов повышения риска кровотечений у пациентов с ИБС, особенно учитывая большую площадь поражения у больных с МФА. Мы предполагаем, что биохимические маркеры, отражающие тяжесть повреждения сосудистой стенки (GDF-15 и фактор Виллебранда), могут способствовать оптимизации стратификации риска с целью персонификации тактики АТТ и улучшения прогноза.

Фактор роста и дифференцировки GDF-15 относится к суперсемейству цитокинов, трансформирующего фактора роста- β [31]. В физиологических условиях GDF-15 слабо экспрессируется в большинстве тканей и в большом количестве в плаценте [31, 32]. Маркер GDF-15, индуцированный поражением, вовлеченный в ряд патофизиологических процессов, секретируется (в т.ч. и в эндотелии) в количествах, пропорциональных острому и хроническому поражению тканей. Несмотря на множество исследований, точный механизм функционирования GDF-15 неизвестен. Предполагают, что GDF-15 не экспрессируется в здоровом миокарде, но индуцируется в ответ на патологические состояния [33]. GDF-15 является биомаркером прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях [34]. Существует взаимосвязь повышения GDF-15 с сахарным диабетом (ожирение, инсулинорезистентность), почечной дисфункцией (в т.ч. диабетическая нефропатия), онкологическими заболеваниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями (эндотелиальная дисфункция, гипертрофия, сердечная недостаточность, атеросклероз) и смертностью от всех причин. Также уровень GDF-15 увеличивается с возрастом [35-36]. Таким образом, уровень данного показателя закономерно повышается и у больных с МФА. Ранее нами установлена взаимосвязь уровня GDF-15 с распространенностью атеросклеротического поражения [37]. В некоторых исследованиях продемонстрирована связь повышения GDF-15 с развитием больших кровотечений. У больных с ФП обнаружена взаимосвязь повышения GDF-15 с развитием ишемического инсульта и системных эмболий, повышением общей смертности [34, 38-40]. На основании этих исследований разработаны и валидизированы шкалы оценки риска кровотечений, смерти и инсульта у больных с ФП, в две из которых (оценки риска кровотечений и смерти) GDF-15 вошел наряду с такими маркерами, как BNP и тропонин Т [39-42]. В многофакторной модели, включившей ещё два показателя: NT — ргоBNP и тропонин Т, предсказательная значимость GDF-15 с развитием инсульта не была продемонстрирована [42]. По нашим предварительным данным, повышение уровня GDF-15 может быть связано с развитием больших и клинически значимых кровотечений у больных ИБС с распространенным атеросклерозом, получающих многокомпонентную АТТ [43, 44].

Фактор Виллебранда вырабатывается в эндотелии, обеспечивает агрегацию тромбоцитов, связывается фактором VIII свертывания крови, препятствуя его инактивации [45, 46]. ФВ является признанным биохимическим маркером нарушения функции эндотелия и может быть связан с развитием тромботических осложнений у больных с распространенным атеросклерозом [45-47]. Представляет интерес значимость ФВ в отношении развития кровотечений у пациентов с распространенным атеросклеротическим поражением, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию. Известно, что ФВ регулирует неоангиогенез. Одним из медиаторов воздействия ФВ на неоваскуляризацию является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Повышение концентрации ФВ приводит к снижению синтеза VEGF. Хроническое увеличение концентрации ФВ может негативно влиять на процессы васкуляризации тканей и, возможно, ухудшать процессы их репарации [48]. Подавление ангиогенеза может стимулировать процессы неоангиогенеза, избыточный рост капилляров и желудочно-кишечные кровотечения. Ранее нами продемонстрирована связь фактора Виллебранда с риском геморрагических осложнений у больных стабильной ИБС [49], а также возможная связь с развитием больших и клинически значимых кровотечений у больных с распространенным атеросклеротическим поражением, получающих многокомпонентную АТТ [50, 51].

У участников проекта из лаборатории функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России имеется многолетний опыт работы в области исследования микроРНК, в том числе с применением методов высокопроизводительного секвенирования. Высокая частота тромботических осложнений у больных с МФА логично объясняется выраженной активацией внутрисосудистого тромбообразования на фоне протяженного поражения сосудистой стенки атеротромбоза [52]. Тромбоциты, являющиеся важнейшими медиаторами внутрисосудистого тромбообразования, содержат множество микроРНК, вносят основной вклад в пул циркулирующих внеклеточных микроРНК [20]. Уровни микроРНК тромбоцитарного происхождения в кровотоке связаны с различными показателями активации тромбоцитов, а также с антитромбоцитарной терапией и, следовательно, могут рассматриваться как потенциальные новые маркеры реактивности тромбоцитов [20]. Имеются данные о возможности использования микроРНК как новых биомаркеров реактивности тромбоцитов, в т.ч. для оценки эффективности антитромботической терапии и оценки риска атеротромбоза [20,53]. Впервые оценка тромбоцитарных микроРНК выполнена в 2009 г, со временем идентифицировано 750 тромбоцитарных микроРНК, что эквивалентно 30% от общего количества известных микроРНК [54,55]. Наиболее широко изучены три вида микро-РНК тромбоцитов: miR-223, miR-21 и miR-126.

Показано, что miR-126, miR-223 и miR-197, полученные из тромбоцитов, на исходном уровне прогнозировали развитие инфаркта миокарда в течение 10-летнего периода наблюдения [56]. Другое исследование показало, что риск сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца связан с циркулирующими miR-199a и miR126 [57]. Кроме того, уровни miR -150 в плазме, измеренные в течение 72 ч с момента появления симптомов инсульта, предсказывают 90-дневную смертность в когорте пациентов с ишемическим инсультом [58]. Ассоциации между реактивностью тромбоцитов и несколькими тромбоцитарными микроРНК также обнаружены в большом клиническом исследовании пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (исследование TRILOGY-ACS, n = 878) [59]. Недавно показано, что тромбоцитарные miR -21, miR-197 и miR-223 повышаются с увеличением тяжести COVID-19 [60], что потенциально отражает протромботическое состояние при COVID-19.

В соответствии с концепцией высвобождения микроРНК при активации тромбоцитов, Willeit et al. [61] проанализировали изменения в микроРНК плазмы в ответ на антитромбоцитарную терапию и показали, что антитромбоцитарная терапия связана со значительным снижением уровня микроРНК [61]. Точно так же другое исследование показало, что перенос miR-126 из тромбоцитов в плазму при стимуляции тромбоцитов предотвращается аспирином [62]. Переход с более слабого ингибитора P2Y12 клопидогреля к более мощному ингибитору P2Y12 тикагрелору связан с более выраженным снижением miR-126, miR-150 и miR-223 тромбоцитарного происхождения [63].

В лабораторном подразделении отдела клинических проблем атеротромбоза и лаборатории функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» имеется необходимое оборудование и опыт определения и трактовки значимости показателей, планируемых для определения.

Планируется:

Найти лабораторные показатели, отражающие активацию атеротромботического процесса (GDF-15, фактор Виллебранда), и определить их значимость в отношении развития негативных исходов (тромбозов и кровотечений).

На основании многофакторного анализа, учитывающего клинические и лабораторные показатели, разработать критерии для выбора режима оптимальной антитромботической терапии.

На основании измерений плазменной концентрации тромбоцитарных микроРНК разработать эпигенетический подход оценки риска атеротромботических осложнений и эффективности антитромботической терапии у пациентов с МФА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с МФА имеют крайне высокий риск ССО. На современном этапе продемонстрировано преимущество усиления антитромботической терапии относительно риска ишемических событий. Однако данных сравнения продления ДАТТ, комбинации АСК с низкой дозой ривароксабана (2,5 мг 2р/сут) и стандартной монотерапии АСК для больных стабильной ИБС и МФА после плановой реваскуляризации нет. Несомненно, перспективным представляется изучение GDF-15, коагуляционных показателей и тромбоцитарных микроРНК для оценки риска атеротромботических осложнений и кровотечений у реваскуляризованных больных стабильной ИБС с МФА, а также для возможной оценки эффективности и безопасности антитромботической терапии у данной категории пациентов. Полученные данные позволят оптимизировать подходы к назначению антитромботической терапии пациентам с МФА.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Bhatt, D. (2006). International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*, 295(2), 180. <https://doi.org/10.1001/jama.295.2.180>
2. Steg, P., Bhatt, D., Wilson, P., D'Agostino, R., Ohman, E., & Röther, J. et al. (2007). One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*, 297(11), 1197. <https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1197>
3. Alberts, M., Bhatt, D., Mas, J., Ohman, E., Hirsch, A., & Rother, J. et al. (2009). Three-year follow-up and event rates in the international REDuction of Atherothrombosis for

- Continued Health Registry. *European Heart Journal*, 30(19), 2318-2326. doi: 10.1093/eurheartj/ehp355
4. Suárez, C., Zeymer, U., Limbourg, T., Baumgartner, I., Cacoub, P., & Poldermans, D. et al. (2010). Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vascular Medicine*, 15(4), 259-265. doi: 10.1177/1358863x10373299
 5. van den Berg, M., Bhatt, D., Kappelle, L., de Borst, G., Cramer, M., & van der Graaf, Y. et al. (2017). Identification of vascular patients at very high risk for recurrent cardiovascular events: validation of the current ACC/AHA very high-risk criteria. *European Heart Journal*, 38(43), 3211-3218. doi: 10.1093/eurheartj/ehx102
 6. Heldner, M., Li, L., Lovett, N., Kubiak, M., Lyons, S., & Rothwell, P. (2018). Long-Term Prognosis of Patients With Transient Ischemic Attack or Stroke and Symptomatic Vascular Disease in Multiple Arterial Beds. *Stroke*, 49(7), 1639-1646. doi: 10.1161/strokeaha.118.020913
 7. Bhatt, D., Peterson, E., Harrington, R., Ou, F., Cannon, C., & Gibson, C. et al. (2009). Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes. *European Heart Journal*, 30(10), 1195-1202. doi: 10.1093/eurheartj/ehp099
 8. Gutierrez, J., Mulder, H., Jones, W., Rockhold, F., Baumgartner, I., & Berger, J. et al. (2018). Polyvascular Disease and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Peripheral Artery Disease. *JAMA Network Open*, 1(7), e185239. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5239
 9. Демидова Т.Ю., Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Т. Ю. Демидова, К. Г. Лобанова, С. Н. Переходов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2021. — Т. 20, № 1. — С. 47-58. — DOI 10.15829/1728-8800-2021-2750. — EDN ЕКІКJС.
 10. Комаров А.Л., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П. Новые возможности анти тромботической терапии больных с периферическим и распространенным атеросклеротическим поражением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):272-283. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-272-283>
 11. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., & Funck-Brentano, C. et al. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 41(3), 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
 12. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>
 13. Bonaca, M., Bhatt, D., Cohen, M., Steg, P., Storey, R., & Jensen, E. et al. (2015). Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal Of Medicine*, 372(19), 1791-1800. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1500857>
 14. Mauri, L., Kereiakes, D., Yeh, R., Driscoll-Shempp, P., Cutlip, D., & Steg, P. et al. (2014). Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *New England Journal Of Medicine*, 371(23), 2155-2166. doi: 10.1056/nejmoa1409312
 15. Eikelboom, J., Connolly, S., Bosch, J., Dagenais, G., Hart, R., & Shestakovska, O. et al. (2017). Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal Of Medicine*, 377(14), 1319-1330. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709118>
 16. Anand, S., Bosch, J., Eikelboom, J., Connolly, S., Diaz, R., & Widimsky, P. et al. (2018). Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 391(10117), 219-229. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32409-1)

17. Christersson C, Wallentin L, Andersson U et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation — observations from the ARISTOTLE trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(9):1401-1412. doi:10.1111/jth.12638
18. Mennuni M, Halperin J, Bansilal S et al. Balancing the Risk of Bleeding and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention (from the AVIATOR Registry). *Am J Cardiol*. 2015;116(1):37-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.033
19. Long T, Peng L, Li F, et al. Correlations of DAPT score and precise-DAPT score with the extent of coronary stenosis in acute coronary syndrome. *Medicine*. 2018;97(39). doi:10.1097/md.00000000000012531
20. Кривошеева Е.Н., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Погорелова О.А., Балахонова Т.В., Панченко Е.П. «Маркеры нарушения функции эндотелия и прогноз больных с распространенным атеросклеротическим поражением, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию», сборник тезисов X Евразийского конгресса кардиологов, 2022 г., стр. 43
21. Gutmann C, Mayr M. Circulating micrnas as biomarkers and mediators of platelet activation. *Platelets*. 2022;33(4):512-519. doi:10.1080/09537104.2022.2042236
22. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). (1996). *The Lancet*, 348(9038), 1329-1339. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3
23. Hirsch, A. (2001). Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA*, 286(11), 1317. doi: 10.1001/jama.286.11.1317
24. Fowkes, F. (2006). Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *European Heart Journal*, 27(15), 1861-1867. doi: 10.1093/eurheartj/ehl114
25. Барбараш, Л. С., Сумин, А. Н., Безденежных, А. В., Жучкова, Е. А., & Барбараш, О. Л. (2013). Распространенность мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, (3), 4-11.
26. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2017;39(3):213-60.
27. Lawton, J., Tamis-Holland, J., Bangalore, S., Bates, E., Beckie, T., & Bischoff, J. et al. (2021). 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. *Journal Of The American College Of Cardiology*. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.006
28. Комаров А.Л., Коробкова В.В., Шахматова О.О., Яровая Е.В., Самко А.Н., Панченко Е.П. Атеросклеротическое поражение периферических артерий и риск тромботических осложнений у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (по результатам проспективного регистра длительной антитромботической терапии — РЕГАТА). *Кардиологический вестник*, 2020;15(1):72-80. <https://doi.org/10.36396/MS.2020.16.1.010>
29. Кривошеева Е.Н., Комаров А.Л., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Акчурин Р.С., Панченко Е.П. Отдаленные исходы коронарного шунтирования у больных с распространенным атеросклеротическим поражением коронарного и периферического сосудистых бассейнов, (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА). *Атеротромбоз*. 2021;11(2):30-43. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-30-43>

30. Bosch, J., Eikelboom, J., Connolly, S., Bruns, N., Lanius, V., & Yuan, F. et al. (2017). Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Canadian Journal Of Cardiology*, 33(8), 1027-1035. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.001
31. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168-75. doi: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc
32. Bootcov M, Bauskin A, Valenzuela S et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(21):11514-11519. doi:10.1073/pnas.94.21.11514
33. Xu J, Kimball T, Lorenz J et al. GDF15/MIC-1 Functions As a Protective and Antihypertrophic Factor Released From the Myocardium in Association With SMAD Protein Activation. *Circ Res*. 2006;98(3):342-350. doi: 10.1161/01.res.0000202804.84885.d0
34. Kempf T, Eden M, Strelau J et al. The Transforming Growth Factor- β Superfamily Member Growth-Differentiation Factor-15 Protects the Heart From Ischemia/Reperfusion Injury. *Circ Res*. 2006;98(3):351-360. doi: 10.1161/01.res.0000202805.73038.48
35. Wollert K, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2017;63(1):140-151. doi:10.1373/clinchem.2016.255174
36. Arkoumani M, Papadopoulou-Marketou N, Nicolaides N, Kanaka-Gantenbein C, Tentolouris N, Papassotiropoulos I. The clinical impact of growth differentiation factor-15 in heart disease: A 2019 update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;57(2):114-125. doi:10.1080/10408363.2019.1678565
37. Desmedt S, Desmedt V, De Vos L, Delanghe J, Speeckaert R, Speeckaert M. Growth differentiation factor 15: A novel biomarker with high clinical potential. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(5):333-350. doi:10.1080/10408363.2019.1615034
38. Кривошеева Е.Н., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. Ростовый фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4457. doi:10.15829/1560-4071-2021-4457
39. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;130(21):1847-1858. doi:10.1161/circulationaha.114.011204
40. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *The Lancet*. 2016;387(10035):2302-2311. doi:10.1016/s0140-6736(16)00741-8
41. Berg D, Ruff C, Jarolim P et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI Circulation. 2019;139(6):760-771. doi:10.1161/circulationaha.118.038312
42. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J*. 2017;39(6):477-485. doi:10.1093/eurheartj/ehx584
43. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander J et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1582-1590. doi:10.1093/eurheartj/ehw054
44. Кривошеева Е.Н., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Балахонова Т.В., Панченко Е.П. «GDF-15 и риск геморрагических осложнений у больных ИБС, по-

- лучающих многокомпонентную антитромботическую терапию», сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов, 2022 г., стр. 639
45. Krivosheeva E.N., Komarov A.L., Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V., Balakhonova T.V., Panchenko E.P. Growth differentiation factor-15 and bleeding complication risk in patients with coronary artery disease, receiving combined antithrombotic therapy. *Cardiovascular Research*. 2022;118(Supplement 2): iil.
 46. Horvath B, Hegedus D, Szapary L, et al. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases. *Exp Clin Cardiol*. 2004;9(1):31-4.
 47. Atiq F, van de Wouw J, Sorop O, et al. Endothelial dysfunction, atherosclerosis, and increase of von Willebrand factor and factor VIII: A randomized controlled trial in swine. *Thrombosis and Haemostasis*. 2021;121(05):676-686. doi:10.1055/s-0040-1722185
 48. Fan M, Wang X, Peng X, et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):72. doi:10.1186/s12872-020-01375-7.
 49. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011; 117:1071-80. doi:10.1182/blood-2010-01-264507
 50. Шахматова О. О., Комаров А. Л., Коробкова В. В., Титаева Е. В., Добровольский А.Б., Яровая Е. Б., Шулешова А. Г., Панченко Е. П. Взаимосвязь уровней Д-димера и фактора Виллебрандта с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3022. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3022>
 51. Кривошеева Е.Н., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Коробкова В.В., Титаева Е.В., Трипотень М.И., Балахонова Т.В., Панченко Е.П. «Повышение уровня фактора Виллебранда связано с развитием геморрагических осложнений у больных с распространенным атеросклеротическим поражением, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию», сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов, 2022 г., стр. 288
 52. Krivosheeva E.N., Komarov A.L., Dobrovolsky A.B., Korobkova V., Titaeva E.V., Tripoteny M.I., Balakhonova T.V., Panchenko E.P. High plasma von Willebrand factor concentration is associated with the development of bleeding complications in patients with polyvascular disease receiving multicomponent antithrombotic therapy *Cardiovascular Research*. 2022;118(Supplement 2):ii7.
 53. Панченко Е. П., Добровольский А.Б. *Тромбозы в кардиологии*. М.:Спорт и культура. 1999г. 464 с. ISBN: 5-93305-001-6
 54. Sunderland N, Skroblin P, Barwari T, Huntley RP, Lu R, Joshi A, Lovering RC, Mayr M. MicroRNA biomarkers and platelet reactivity. *Circ Res* 2017;120:418–435. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309303
 55. Bray PF, McKenzie SE, Edelstein LC, Nagalla S, Delgrosso K, Ertel A, Kupper J, Jing Y, Londin E, Loher P, et al. The complex transcriptional landscape of the anucleate human platelet. *BMC Genomics* 2013;14:1. doi:10.1186/1471-2164-14-1.
 56. Osman A, Fälker K. Characterization of human platelet microRNA by quantitative PCR coupled with an annotation network for predicted target genes. *Platelets* 2011;22:433–441. doi:10.3109/09537104.2011.560305
 57. Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, Drozdov I, Prokopi M, Renard J-M, Mayr A, Weger S, Schett G, Shah A, et al. Prospective study on circulating MicroRNAs and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:290–299. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.056

58. Jansen F, Yang X, Proebsting S, Hoelscher M, Przybilla D, Baumann K, Schmitz T, Dolf A, Endl E, Franklin BS, et al. MicroRNA expression in circulating microvesicles predicts cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001249. doi:10.1161/JAHA.114.001249
59. Scherrer N, Fays F, Mueller B, Luft A, Fluri F, Christ-Crain M, Devaux Y, Katan M. MicroRNA 150-5p improves risk classification for mortality within 90 days after acute ischemic stroke. *J Stroke* 2017;19:323–332. doi:10.5853/jos.2017.00423
60. Becker KC, Kwee LC, Neely ML, Grass E, Jakubowski JA, Fox KAA, White HD, Gregory SG, Gurbel PA, de P. Carvalho L, et al. Circulating MicroRNA profiling in non-ST elevated coronary artery syndrome highlights genomic associations with serial platelet reactivity measurements. *Sci Rep* 2020;10:6169. doi:10.1038/s41598-020-63263-6
61. Gutmann C, Khamina K, Theofilatos K, Diendorfer AB, Burnap SA, Nabeebaccus A, Fish M, McPhail MJW, O’Gallagher K, and Schmidt LE, et al. Association of cardiometabolic microRNAs with COVID-19 severity and mortality. *Cardiovasc Res* 2022;118(2):461-474. doi:10.1093/cvr/cvab338
62. Willeit P, Zampetaki A, Dudek K, Kaudewitz D, King A, Kirkby NS, Crosby-Nwaobi R, Prokopi M, Drozdov I, Langley SR, et al. Circulating MicroRNAs as novel biomarkers for platelet activation. *Circ Res* 2013;112:595–600. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.300539
63. Rabelink TJ, van Zonneveld AJ. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as a biomarker for the progression of vascular disease. *Eur Heart J* 2013;34:3451–3457. doi:10.1093/eurheartj/eh007.
64. Carino A, De Rosa S, Sorrentino S, Polimeni A, Sabatino J, Caiazzo G, Torella D, Spaccarotella C, Mongiardo A, Strangio A, et al. Indolfi, modulation of circulating MicroRNAs levels during the switch from clopidogrel to ticagrelor. *Biomed Res Int* 2016 ;2016:1–5. doi:10.1155/2016/3968206

ПРОЕКТ «HEALTHY HEART»

**Организация: ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им.В.И.Разумовского Минздрава
России**

**Проектная команда: Паршина А.Ю.¹, Гюрджян Э.С.², Коноваленко В.А.³, Спицына
А.И.⁴, Тишина А.О.⁵, Кондраков З.А.⁶, Ведяева Е.С.⁷**

- 1. Студентка СГМУ 5 курса 1 группы специальности «Лечебное дело»*
- 2. Студентка СГМУ 5 курса 1 группы специальности «Лечебное дело»*
- 3. Студентка СГМУ 5 курса 1 группы специальности «Лечебное дело»*
- 4. Студентка СГМУ 5 курса 1 группы специальности «Лечебное дело»*
- 5. Студентка СГМУ 5 курса 1 группы специальности «Лечебное дело»*
- 6. Студентка СГМУ 5 курса 1 группы специальности «Лечебное дело»*
- 7. И.о. заведующего кафедрой медбиофизики имени профессора В.Д. Зернова СГМУ*

ВВЕДЕНИЕ

По данным официальной статистики заболевания сердечно-сосудистой системы в целом занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности России. Саратовская область не является исключением. Рассматриваемая в данном проекте хроническая сердечная недостаточность (далее – ХСН) является финалом практически всех заболеваний сердечно-сосудистой систем. Из клинических рекомендаций Российского кардиологического общества следует, что хроническая сердечная недостаточность является синдромом, «развивающимся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающему в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающимся недостаточной перфузией органов и систем и проявляющимся жалобами: одышкой, слабостью, сердцебиением и повышенной утомляемостью и, при прогрессировании, задержкой жидкости в организме (отёчным синдромом)».

Актуальность проблемы ХСН для здравоохранения очевидна и обусловлена:

- ранней инвалидизацией;
- значительными экономическими затратами (из-за тяжелого прогрессирующего течения заболевания);
- многократными госпитализациями;
- дорогостоящим кардиохирургическим и продолжительным медикаментозным лечением;
- высоким уровнем смертности;
- распространенностью патологии.

Одними из основных причин развития ХСН в Российской Федерации являются артериальная гипертензия (далее АГ) (95,5%), ишемическая болезнь сердца (далее – ИБС) (69,7%), перенесенный инфаркт миокарда или острый коронарный синдром (15,3%), сахарный диабет (15,9%). Сочетание ИБС и АГ встречается у большинства пациентов с ХСН. Наблюдается значительное увеличение количества больных с пороками сердца (4,3%) с преобладанием дегенеративного порока аортального клапана. В меньшей степени причинами формирования ХСН являются перенесенные миокардиты (3,6%), кардиомиопатии, токсические поражения миокарда различной этиологии, в том числе ятрогенного генеза (химиотерапия, лучевые поражения миокарда и другое), анемии (12,3%). К числу частых причин ХСН

также относятся хроническая обструктивная болезнь легких (13%), хроническая и пароксизмальная фибрилляция предсердий (12,8%), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (10,3%). Основными причинами смерти населения всех стран мира начиная с середины XX века являются неинфекционные заболевания, среди которых лидирующее место занимают болезни системы кровообращения (далее БСК). В Российской Федерации с начала 2000-х гг. отмечается положительная тенденция к снижению смертности от БСК, однако данный показатель все еще в 2–3 раза превышает показатели экономически развитых стран.

Расходы на лечение больных ХСН как в России, так и в мире превышают затраты на лечение инфаркта миокарда и всех онкологических заболеваний, вместе взятых, являясь тяжелейшим экономическим бременем.

Распространенность сердечной недостаточности в России на сегодняшний день очень высока 7% случаев (7,9 млн человек). С возрастом она только увеличивается: так, хроническая форма заболевания (ХСН) регистрируется почти у 70% людей старше 90 лет. Даже несмотря на оптимальное медикаментозное лечение, одногодичная смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12%, а 3-летняя — 36%.

В связи с этим необходимы разработка и проведение мониторинга больных с ХСН. Это позволит оценить ситуацию в реальной клинической практике, выявить проблемы в диагностике и медикаментозном, немедикаментозном и эндоваскулярном лечении этой категории пациентов, определить пути для их решения.

Учитывая актуальность данной проблемы, мы поставили перед собой следующие цель и задачи.

Цель проекта – предложить механизм наблюдения за пациентом с хронической сердечной недостаточностью на дому, способный значительно снизить риск повторной госпитализации, в том числе при декомпенсированной сердечной недостаточности.

Основные задачи, на решение которых направлен проект:

- снижение числа случаев повторной госпитализации больных с ХСН за счет повышения качества процесса оказания медицинских услуг для таких больных;
- снижение нагрузки на медицинский персонал;
- снижение бюджетных затрат при оказании медицинской услуги на лечение декомпенсированного состояния при хронической сердечной недостаточности

Таким образом, целевой аудиторией проекта являются пациенты с уже установленным диагнозом ХСН.

ОПИСАНИЕ ПРОЕКТА

В настоящее время в процессе лечения ХСН около 70–80% финансовых средств уходит на оплату стационарного пролечивания декомпенсированных пациентов. Длительность госпитального лечения составляет в среднем 2 недели при очень высокой стоимости одного койко-дня. Одной из главных проблем являются повторные госпитализации. По статистике, в течение 2-х недель после выписки из стационара госпитализируется 10-19 % больных, а в течение 3х месяцев – до 50 %.

Основные причины повторной госпитализации — низкий комплайнс, то есть неполное выполнение рекомендаций врача, неконтролируемая артериальная гипертензия, неподходящая назначенной терапии.

После устранения приступа декомпенсации ХСН пациент, выписывающийся из стационара или покидающий врача амбулаторного звена, должен, кроме назначений по необходимому медикаментозному лечению, иметь возможность контролировать свое состояние и быть под наблюдением медицинского персонала. Такой принцип диспансерного наблюдения имеет

различные названия: мультидисциплинарного подхода в ведении больных ХСН, или школы для больных с декомпенсацией, или клиник для больных ХСН, или домашнего сестринского контроля за больными с декомпенсацией. В рамках данного проекта предлагается упростить эту схему введения пациентов путем создания мобильного приложения «Healthy Heart». Техническое задание на создание приложения приведено в Приложении 1.

В настоящее время стандарт оказания медицинской помощи пациентам с ХСН для улучшения клинических исходов в период пребывания в стационаре рекомендует мониторировать:

- частоту дыхательных движений;
- артериальное давление и частоту сердечных сокращений,
- насыщение крови кислородом,
- состояние сердечного ритма;
- рентгенографию грудной клетки,
- ежедневно определять массу тела и тщательно учитывать объем введенной и выделенной жидкости.

Таким образом, большинство процедур носит мониторинговый характер, и они могли бы осуществляться дома. В рамках подготовки проекта были проанализированы современные устройства, которые позволили бы такой мониторинг осуществлять без помещения пациента в стационар.

Были подобраны уже существующие приборы:

- Умные весы — устройство, основными функциями которого являются измерение веса и определение биометрических параметров. Проведя анализ, устройство выдаст информацию о долях жировой, мышечной и костной тканях, доли воды в организме, а также рассчитает индекс массы тела и другие параметры. Наличие Bluetooth позволяет синхронизировать весы со смартфоном, на который скачивается приложение «Healthy Heart», где будут отображаться, и храниться все результаты.
- Checkme Монитор жизненно важных функций — устройство, способное снимать электрокардиограмму, измерять кровяное давление, температуру, сатурацию и ряд других параметров.
- Портативный автоматический мини-анализатор мочи с тест-полосками позволяет просто и быстро определить pH мочи, содержание билирубина, глюкозы в моче и еще 10 параметров.

Таблица 1 — Частота мониторинга основных параметров

Параметр	Частота измерения
Общее самочувствие	1 раз в день
Взвешивание	2 раза в день
Артериальное давление	не менее 2 раз в день
Пульс	не менее 2 раз в день
Электрокардиограмма	не менее 1 раза в неделю
Оксигенация	не менее 1 раза в день
Прием лекарств	ежедневно
Диета	ежедневно
Физическая активность	ежедневно
Общий анализ крови	не менее 1 раза в неделю
Общий анализ мочи	не менее 1 раза в неделю
Биохимический анализ крови	не менее 1 раза в неделю

Предлагается, чтобы компания поставщик медицинского оборудования установила эти приборы дома у пациента, и данные с устройств будут автоматически поступать в Приложение, а также отображаться и у лечащего врача, и у пациента.

Интерфейс личного кабинета пациента представлен в Приложении 2.

Предлагается мониторинг состояния пациента по основным параметрам в соответствии с действующим регламентом оказания медицинской услуги с настоящим момент проводить со следующей частотой.

- Приложение будет своевременно напоминать пациенту, какой показатель следует мониторить в данный момент.
- Пациент производит измерение соответствующего показателя, а Приложение отправляет данные врачу.
- Приложение будет пояснять пациенту каким прибором воспользоваться и как часто производить измерения.
- Ежедневный обход лечащего врача будет осуществляться дистанционно через «Анкету самоконтроля», результаты которой врач получает в электронном виде.
- Если врачу будут необходимы дополнительные параметры, то он может запросить их у конкретного пациента.
- Динамика изменения каждого показателя будет доступна как врачу, так и пациенту.
- Checkme монитор регистрирует пульс и автоматически отображает его в личном кабинете приложения.

Сатурация записывается с помощью пульсоксиметра, встроенного в checkme доктор.

Электрокардиограмма записывается при помощи двух датчиков, которые пациент самостоятельно прикрепляет к запястью обеих рук.

Интерфейс личного кабинета врача представлен в Приложении 3.

На главной странице отображаются основные параметры пациентов с номерами электронных историй болезни. Все результаты исследований сгруппированы по вкладкам: ЭКГ, общий анализ мочи, общий анализ крови и биохимический анализ крови.

При нажатии на вкладку открывается страница с запрашиваемым исследованием. Таким образом, врач будет освобожден от рутинного сбора результатов всех анализов, так как все процессы автоматизированы.

Если лечение становится неэффективным, то доктор корректирует назначенные препараты или их дозировку. Пациент об этом узнает из Приложения.

Приложение будет предусматривать напоминание о приеме лекарств в режиме согласно назначению врача.

Пациент должен придерживаться определенного рациона в питании, поэтому в Приложении будет предусмотрена возможность рекомендации диеты, установленной врачом.

Ежедневный дневник питания поможет пациенту научиться планировать покупку и приготовление только тех продуктов, употребление которых рекомендовано при его болезни.

Приложение будет предусматривать контроль физической активности пациента.

Ежедневный план физической активности будет загружен в приложение, и пациент будет получать рекомендации по выполнению упражнений для улучшения самочувствия.

Согласно регламенту, не менее 1 раза в неделю должны контролироваться показатели общего анализа мочи (далее – ОАМ). Это позволяет сделать анализатор мочи.

Пациент самостоятельно выполняет тест (с помощью тест-полосок), а результаты автоматически поступят врачу. Также не менее 1 раза в неделю мониторируются показатели крови. Приложение напомнит Пациенту о времени и дате записи в стационар (или поликлинику) для забора крови.

Общий анализ крови (далее – ОАК) выполняется лабораторией стационара (поликлиники), которая выгрузит результаты в Электронную медицинскую карту больного.

При необходимости, врач может назначить более частое измерение ОАК и биохимический анализ крови, записав пациента через электронную регистратуру на забор крови. Результат как общего анализа крови, так и биохимического будет доступен в личном кабинете.

Также в рамках работы над проектом была дана оценка экономической эффективности предлагаемых решений.

Были проанализированы расходы на пребывание одного пациента в кардиологическом отделении и на лечение пациента в рамках проекта «Healthy Heart». В обоих случаях необходим вызов скорой помощи, который обходится, согласно статистическим данным, в 1276 рублей. Затраты на работу мед персонала снижаются в 5 раз вследствие автоматизации процесса (с 1853 до 370 рублей). Пропадает необходимость в расходах на питание, оплату коммунальных услуг, медикаментов и перевязочных материалов. При этом возникает необходимость в закупке оборудования для обеспечения диагностики и лечения в домашних условиях. Была просчитана стоимость одного комплекта оборудования и далее с применен метод динамического моделирования с учетом того факта, что затраты бюджета на лечение пациентов с ХСН зависят от двух основных показателей срока полезного использования одного комплекта и прогноза по госпитализации.

Предположим, что срок полезного использования одного комплекта 24 пациента, тогда затраты на 1 койко-день в рамках проекта Healthy heart 2496 рублей, а за весь средний период госпитализации 36 971 рублей против 41 120 рублей в кардиологическом отделении. А за 1000 госпитализаций разница существенно возрастает до 4 149 000 рублей.

При правильном использовании оборудования и своевременном техническом обслуживании один комплект может прослужить более 1,5-2 лет. Тогда срок полезного использования будет равен не менее 36 пациентам. В этом случае экономия регионального бюджета увеличится в 4 раза и составит 14 280 000 рублей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проекте «Healthy Heart» предложен механизм совершенствования действующих подходов к лечению и профилактике декомпенсированных состояний при хронической сердечной недостаточности, основанный на мониторинге врачом необходимых показателей и возможности дистанционной корректировки назначений, что:

Это позволит:

- улучшить прогноз и качество жизни пациентов
- улучшить качество и доступность оказания медицинской помощи пациентам, даже в отдаленных районах;
- за счет перевода части пациентов на дистанционный режим время, потраченное врачом на каждого конкретного пациента, уменьшается, вследствие чего у врача появляется возможность охватить больше пациентов;
- снизить бюджетные затраты на лечение пациентов с декомпенсированными состояниями при хронической сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет // Терапевтический архив. 2022. Т. 94. № 1. С. 5-8.

2. Глезер М.Г. Хроническая сердечная недостаточность // Терапевтический справочник. Путеводитель врачебных назначений. 2019. Избранное. <https://lib.medvestnik.ru/articles/Hronicheskaya-serdechnaya-nedostatochnost-2.html>
3. Калюжин В.В. и др. Перспективные направления лечения хронической сердечной недостаточности: совершенствование старых или разработка новых? // Бюллетень сибирской медицины. 2022. Т. 21. № 3. С. 181-197.
4. Карпов Ю.А. Хроническая сердечная недостаточность: новое определение, новые подходы к лечению // Атмосфера. Новости кардиологии. 2020. № 4. С. 30-40.
5. Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Хроническая сердечная недостаточность — изменение парадигмы лечения // Consilium Medicum. 2022. Т. 24. № 1. С. 13-19.
6. Нестеров В.С., Урванцева И.А., Воробьев А.С. Хроническая сердечная недостаточность: современные проблемы и пути их решения // <https://www.lvrach.ru/2018/07/15437021>
7. Окунев И.М., Кочергина А.М., Кашталап В.В. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022. Т. 11. № 2. С. 184-195.
8. Терещенко С.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 11. С. 311-374.

КОАКСИАЛЬНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ БИОПСИЙНЫХ ИГЛ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ БИОПСИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ И ПРИКОРНЕВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКОГО ПОД КОНТРОЛЕМ КТ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ РЕГИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ.

Организация: ОБУЗ «КО НКЦ имени Г.Е. Островерхова»

Проектная команда: Перепелевский А.Н.¹, Виноходов И.В.², Кичигина О.С.³, Сумина О.Е.⁴

1. Врач онколог, хирург отделения торакальной хирургии, председатель СМУ ОБУЗ «КОНКЦ им. Г.Е. Островерхова»

2. Врач онколог, хирург отделения торакальной хирургии ОБУЗ «КОНКЦ им. Г.Е. Островерхова»

3. Кандидат медицинских наук, врач онколог отделения торакальной хирургии ОБУЗ «КОНКЦ им. Г.Е. Островерхова»

4. Студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

К сожалению, рак легкого по-прежнему остается лидером по смертности в структуре злокачественных новообразований во всем Мире, несмотря на достижения комплексного лечения [4, 17]. Основной объем выявляемых раков легких — это опухоли III и IV стадии, однако за последние годы отмечается увеличение выявляемости на ранних стадиях, за счет увеличения количества случаев выполнения компьютерной томографии органов грудной клетки при COVID-19[4]. Помимо первичных злокачественных новообразований, также легкие стоят на первом месте в структуре локализаций отдаленного метастазирования других первичных опухолей [4,8,9,18]. Как известно помимо опухолевой патологии легкого, существуют также и другие специфические заболевания легочной паренхимы, такие как туберкулез. Также стоит помнить о саркоидном воспалительном системном поражении легких и лимфатических узлов средостения. В последнее время, в связи с новой короновирусной инфекцией COVID-19, увеличилось количество пост пневмонических изменений в виде очагового фиброза [4]. Поэтому, при таком большом количестве нозологий, диагностируемых в легочной паренхиме, важно получить морфологическое подтверждение диагноза для определения правильной тактики лечения пациента [1, 8,17, 18].

Задача гистологической верификации патологического процесса в центральной части корня легкого, на периферии и в прикорневой зоне легкого крайне сложна [3,13]. За последнюю сотню лет появилось большое количество как инвазивных методов, так и малоинвазивных начиная от диагностической торакотомии до трансбронхиальной пункции под навигацией [6]. Но не каждому пациенту возможно провести диагностическую операцию, используя торакотомический или торакоскопический доступ под комбинированным наркозом с длительным восстановительным периодом, зачастую это пациенты с не верифицированным опухолевым процессом с сопутствующей патологией возрастом 50+, да и в целом нет никакого смысла выполнять всем верификацию подобным способом [2, 11, 14].

Именно поэтому в современном мире, предпочтения отдаются малоинвазивным методикам получения морфологического материала. Видеобронхоскопия (ВБС) — это исследование позволяет осуществить качественную биопсию из экзофитно растущих опухолей трахеобронхиального дерева до бронхов 4 порядка, с низким процентом постманипуляционных осложнений — 0,05-6%, но крайне неэффективно при перибронхиальном периферическом расположении очага [3]. Последние годы в клиническую практику внедрен новый способ получения морфологического материала из перибронхиальных образований с удалением от бронха до 3 см (граница ультразвукового окна) — это эндобронхиальная ультрасонография с кор-биопсией (ЭБУС). ВБС и ЭБУС методики полностью эндобронхиальные и применимы с использованием эндоскопа и анестезиологической поддержки [6, 10].

Но даже при использовании этих методик, невозможно получить биопсию из периферических и прикорневых образований легочной паренхимы с удалением от стенки бронха 1-4 порядка более 3 см [5, 13]. По статистике, в большинстве случаев, именно это расположение образования встречается чаще, а, следовательно, и методика получения биопсии должна быть эффективной, безопасной и надежной [17,18]. Следующая малоинвазивная методика трансторакальной биопсии появилась ещё в 1902 году и с тех пор прошла путь от слепых пункций наугад до современного высокоточного метода биопсии под контролем методов трехмерной визуальной навигации. Методы навигации в трансторакальных биопсиях являются одним из важнейшим компонентом успеха точности и безопасности выполнения. Трансторакальная биопсия под ультразвуковым контролем является идеальным методом получения биопсийного материала из субплеврально расположенных очагов легкого и средостения, когда между УЗ-датчиком и образованием отсутствует воздушная прослойка [10]. Рентген навигация — эффективна при динамических биопсиях в движении, например, позволяет в режиме реального времени выполнить биопсию образований, расположенных в паренхиме на диафрагме [6]. Трансторакальная биопсия образований легкого под контролем компьютерной томография — метод выбора для верификации периферических новообразований, с высокими показателями диагностической ценности — чувствительность 80-98%; специфичность 85-100%; точность 0,67-0,98, также относительно низким процентом постманипуляционных осложнений, по данным мировой литературы, от 6% до 9% [2, 11, 14, 16, 19]. Однако, при биопсии прикорневых новообразований легкого, когда происходит увеличение толщины паренхимы до биопсируемого очага и увеличении кратности прохождения биопсийной иглы, процент постманипуляционных осложнений существенно возрастает до 15-22% и выполнение данных методик осуществляется только в стационаре, поэтому необходимо использование дополнительных транспортных систем, снижающих постманипуляционные осложнения и позволяющие выполнять трансторакальную биопсию в амбулаторных условиях [1, 12, 15, 20]. В связи с актуальностью данной проблемы, в условиях нашего регионального онкологического центра впервые разработано устройство — коаксиальная система (КС) (Патент РФ на изобретение № 2734721 от 22.10.2020) и внедрен новый способ ТТБ новообразований легких под КТ контролем на основе КС [7], которые позволили с минимальным процентом осложнений выполнять биопсии периферических и прикорневых новообразований легкого под контролем КТ в амбулаторных условиях.

ИЗВЕСТНАЯ МЕТОДИКА ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ БИОПСИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКОГО ВЫПОЛНЯЕМОЙ ПОД КОНТРОЛЕМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ.

Недостатки техники и к чему они приводят.

- Нахождение врача вместе с пациентом во время сканирования — приводит к получению врачом лучевой нагрузки, даже с использованием рентгенозащитного фартука.

- Обязательная фиксация во время исследования биопсийной иглы с целью предотвращения травматизации легочной паренхимы при сканировании — приводит к дополнительной лучевой нагрузке на врача.
- Два и более проколов в легочной паренхиме для получения достаточного количества морфологического материала — приводит к увеличению количества постманипуляционных осложнений, выраженному болевому синдрому при каждом новом проколе листков плевры.
- С каждым новым введением биопсийной иглы требуется повторная КТ навигация — приводит к увеличению лучевой нагрузки на пациента и увеличению времени на выполнение манипуляции.
- Высокий уровень болевого синдрома даже при обезболивании наркотическими анальгетиками — приводит к двигательной активности пациента и снижению точности манипуляции и росту постманипуляционных осложнений.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Разработать устройство для трансторакальной доставки биопсийных игл и усовершенствовать способ биопсии на его основе, который позволит выполнять манипуляцию на амбулаторном уровне безопасно для пациента и врача.

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

1. Создание устройства для выполнения трансторакальной биопсии на основе коаксиальной системы, имеющее возможность перманентного выполнения инфильтрационной анестезии по ходу продвижения иглы.
2. Разработка способа выполнения трансторакальной биопсии новообразований легких под КТ навигацией на основе созданного устройства.
3. Изучение частоты и характера постманипуляционных осложнений после известного и предложенного способов ТТБ под контролем КТ.
4. Сравнение баллов болевого синдрома при известной и предложенной методике (на основе шкалы оценки боли ВАШ).
5. Проведение сравнительной оценки времени, затраченного на выполнение известного и разработанного способа трансторакальной биопсии у больных с новообразованиями легких.
6. Выполнение анализа лучевой нагрузки на пациента и врача во время выполнения известного и предложенного способа трансторакальной биопсии под КТ контролем.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В промежуток времени с декабря 2018 года по декабрь 2021 в ОБУЗ КОНКЦ им. Г.Е. Островерхова 130 первичным пациентам выполнена чрезкожная трансторакальная биопсия прикорневых образований легкого под контролем КТ в амбулаторных условиях с целью гистологической верификации.

Пациентов последовательно разделили на 2 группы по 65 человек в каждой.

1 группа — трансторакальная биопсия под контролем КТ выполнялась по известной методике в амбулаторных условиях без использования коаксиальной системы.

2 группа — трансторакальная биопсия под контролем КТ выполнялась по предложенной методике в амбулаторных условиях с использованием коаксиальной системы.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие у первичного пациента не верифицированного образования легочной паренхимы, размером не менее 5 мм, располагающееся в прикорневом отделе с удалением более 3-х сантиметров от трахеи и бронхов 1-3 порядка.
2. Пациенты с наличием не верифицированного образования легочной паренхимы, размером не менее 5 мм, располагающееся в прикорневом отделе с удалением менее 3-х сантиметров от трахеи и бронхов 1-3 порядка, которым было проведено ЭБУС с неинформативной биопсией.

Критерии исключения:

1. Субплевральное расположение и удаленное менее 2-х сантиметров от висцеральной плевры образование
2. Образование размером менее 5 мм в диаметре.
3. Локализация процесса в единственном легком.
4. Буллезная болезнь, а именно, наличие булл в зоне прохождения биопсийного коридора.
5. Заболевания крови с нарушением функции гемостаза.
6. Сердечно-легочная недостаточность 3 степени и выше.
7. Невозможность пациента находится в положении лежа менее 15 минут.

Всё обследование пациенты проходили на амбулаторном этапе в условиях ОБУЗ КОНКЦ им. Г.Е. Островерхова с момента явки в онкологический центр, по направлению от врача онколога первичного звена. Обязательно выполнена консультация врача — терапевта с целью выявления и коррекции сопутствующей патологии. Пациентам с наличием сердечной патологии проведена консультация врача — кардиолога. В основном была выявлена следующая сопутствующая патология: гипертоническая болезнь у 6 пациентов (4,6%), ишемическая болезнь сердца выявлена у 72 пациентов (55,3%), ожирение — 10 пациентов (7,6%), ХОБЛ — у 41 пациента (31,5%).

У большинства пациентов — 56 (43%), размер образования легкого варьировал в промежутке от 20 до 40 мм.

В таблице 1 отражены размеры пунктированных образований легкого.

Таблица 1 — Размеры пунктированных образований легкого n-130

Размер образования, мм.	Количество случаев, абс.	n-130, %
10–20	14	10,7
21–40	56	43,0
41–60	42	32,3
>60	18	14,0
Всего	130	100

В основном, у 27 пациентов (41,5%) образования располагались на расстоянии 10 — 30 мм. от висцеральной плевры до края новообразования (таблица 2).

Таблица 2 — Расстояние от висцеральной плевры до опухоли легкого n-130

Расстояние, мм.	Количество случаев, абс.	n-130, %
Субплеврально	36	27,6%
10–30	54	41,5%
30–50	26	20,0%
>50	14	10,9%
Всего	130	100%

ОБОРУДОВАНИЕ

Трансторакальная биопсия выполнялась в манипуляционной КТ с использованием в качестве навигационной установки аппарат спиральной компьютерной томографии GE Discovery HD750 CT. В первой группе, в качестве транспортного коридора использовали коаксиальную систему с функцией перманентной анестезии диаметром 14G и длиной 10 см. (патент на изобретение №2734721) (рисунок 1) [7], во второй группе КС не использовали. В обеих группах биопсию выполняли полуавтоматической одноразовой биопсийной иглой гильотинного типа диаметром 14G и длиной 15 см фирмы MDL.



Рисунок 1 — Коаксиальная система для трансторакальной доставки биопсийных игл

ИЗВЕСТНАЯ МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ (1 ГРУППА)

Пациента укладывали на стол компьютерного томографа таким образом, чтобы обеспечить минимальное расстояние от висцеральной плевры до очага минуя опасные анатомические зоны (рисунок 2а).



Рисунок 2 — Срез компьютерной томографии органов грудной клетки, (а) расстояние от края кожи до края образования, (б) кончик биопсийной иглы у края опухоли.

В месте предполагаемого прокола на кожу клеилась рентгенконтрастная метка. Далее осуществлялось сканирование зоны манипуляции. При нужной локализации место прокола кожи обрабатывалось раствором антисептика и выполнялась инфильтрационная анестезия кожи раствором Новокаина 0,25% — 5,0. После чего под контролем КТ через кожу к краю образования в легочной паренхиме подводилась полуавтоматическая биопсийная игла. При локализации иглы у края опухоли (рисунок 2б) выполнялось взятие гистологического биоптата. Данная манипуляция повторялась до 2-х раз для получения 2-х столбиков гистологического материала. Во время манипуляции врач находился в манипуляционной КТ и фиксировал биопсийную иглу для препятствия её миграции и травматизации. Далее морфологический материал помещался в 10% раствор нейтрального формалина и передавался на гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

ПРЕДЛОЖЕННАЯ МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КС (2 ГРУППА)

В месте предполагаемого прокола на кожу клеилась рентгенконтрастная метка. Далее осуществлялось сканирование зоны манипуляции. При нужной локализации место прокола кожи обрабатывалось раствором антисептика и выполнялась инфильтрационная анестезия кожи раствором Новокаина 0,25% — 5,0. После чего под контролем КТ через кожу к краю образования в легочной паренхиме подводилась коаксиальная система с функцией перманентной анестезии (рисунок 3). В качестве анестезии использовался раствор Лидокаина 2% — 5,0. При локализации коаксиальной системы у края опухоли центральный стелет системы извлекался и в канал вводилась полуавтоматическая биопсийная игла, после чего выполнялось одномоментное двукратное взятие гистологического биоптата. Во время сканирования врач покидал комнату КТ, так как КС не требовала постоянной фиксации и локализации. После манипуляции КС с биопсийной иглой извлекались. Далее морфологический материал помещался в 10% раствор нейтрального формалина и передавался на гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Через 10 минут после манипуляции выполнялось контрольное КТ исследование органов грудной клетки с целью выявления постманипуляционных осложнений (рисунок 4).



Рисунок 3 — Заведение коаксиальной системы с функцией перманентной анестезии

При выявлении клинически значимого пневмоторакса с ателектазом легкого более 15% выполнялось дренирование плевральной полости и госпитализация в отделение торакальной хирургии центра, при возникновении кровохарканья сразу назначалась однокомпонент-

ная гемостатическая терапия, заключающаяся введением в течение 5 минут внутримышечно 500 мг 4 мл раствора Этамзилата. Гемоторакса во всех случаях выявлено не было. В среднем кровохарканье прекращалось через 5-6 минут после введения гемостатического препарата. При отсутствии осложнений пациенты оставались под наблюдением на 4 часа. В случае недостаточного количества гистологического материала для уточняющей морфологической диагностики была проведена повторная трансторакальная биопсия. Доза лучевой нагрузки на пациента рассчитывалась по данным выгрузки с рабочей станции компьютерного томографа. Доза лучевой нагрузки на врача рассчитывалась по данным выгрузки с индивидуального термолюминесцентного дозиметра ДТЛ-2.



Рисунок 4 — Срез компьютерной томографии органов грудной клетки после манипуляции, опухолевый узел после биопсии — помечен красным кругом.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 23.0. Для количественных данных рассчитывали стандартные описательные статистики в группах — стандартное отклонение (σ) и среднее значение (\bar{x}), для качественных — частотные характеристики. Для анализа развития осложнений и эффективности метода выполнялось вычисление критерия χ^2 Пирсона и χ^2 с соотношением правдоподобия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было проведено 135 трансторакальных биопсий у 130 пациентов. Из них 84 мужчины и 46 женщин, это 64,6% и 35,4% соответственно. Возраст варьировал от 24 лет до 87 лет, в основном преобладала возрастная категория 50 лет и выше — 67,9%.

Неинформативный материал в двух группах был получен у 12 пациентов, что составило 9,2% от общего количества пациентов, из них в первой у 9 пациентов — 13,8%, а во второй у 3 — 4,6% (табл. 3). Объяснить худшее качество гистологического материала в первой группе, чем во второй, можно снижением силы среза стилета биопсийной иглы за счет наличием большего сопротивления тканей при использовании только трепанобиопсийной иглы, данная проблема полностью нивелируется при использовании коаксиальной системы. Постманипуляционный пневмоторакс был диагностирован у пациентов возрастной группы 60+. Лечение заключалось в дренировании плевральной полости и госпитализации в отде-

ление торакальной онкологии для наблюдения. В среднем дренажи из плевральной полости удалялись на 2-е сутки после дренирования, при сохранении аэростаза. Кровохарканье купировалось проведением гемостатической терапии уже через 5 минут. В диаграмме 1 представлены постманипуляционные осложнения, полученные в каждой группе.

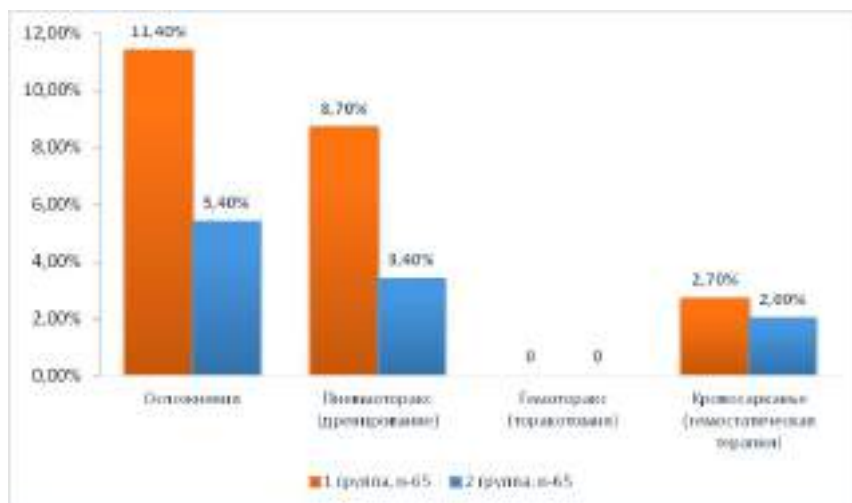


Диаграмма 1 — Выявленные постманипуляционные осложнения после проведения контрольной компьютерной томографии органов грудной полости (количество пациентов)

Увеличение постманипуляционных осложнений в первой группе характеризуется большим количеством проколов в легочной паренхиме, следствием чего является увеличение вероятности развития пневмоторакса.

В таблице 3 отражены результаты исследования двух групп.

Таблица 3 — Результаты исследования двух групп

	Время манипуляции, мин	Лучевая нагрузка на пациента, мЗв, среднее значение (x)	Лучевая нагрузка на врача, мЗв, среднее значение (x)	Болевой синдром, (0-10)	Информативность гистологического материала, %	Количество проколов легкого, среднее значение (x)	Количество столбиков гистологического материала, среднее значение (x)
1 Группа n-65	26±2	6,9±1,2	1,5±0,5	6,9±2,4	86,2	2	2
2 Группа n-65	12±2	4,1±1,2	0	1-3	95,4	1	2

Выявлено статистически значимое снижение лучевой нагрузки на пациента, в среднем на 2,3 мЗв — 30%, с 6,9±1,2 мЗв до 4,1±1,2 мЗв (p<0,05), во второй группе по сравнению с первой, объясняется это тем что, при каждом новом заборе гистологического материала биопсийной иглой требуется ее наведение компьютерным томографом и как следствие увеличивается лучевая нагрузка, но при использовании предложенного метода, навигация

КТ осуществляется только один раз, когда устанавливается КС, соответственно и лучевая нагрузка снижается.

В основных группах, где в качестве проводника использовалась коаксиальная система с функцией постоянной анестезии, выявлено статистически значимое снижение болевого синдрома во второй группе по сравнению с первой с $6,9 \pm 2,4$ балла по $1,4 \pm 1,9$ балла. Различия при оценке интенсивности боли по ВАШ в основной и контрольной группах оказались статистически достоверны ($U=397,00$; $p<0,05$). Пациенты в первой исследуемой группе отмечали достаточно выраженные боли, значительно усиливающиеся в момент прохождения иглы через плевральные листки, 5 пациентам манипуляция была прекращена из-за выраженной двигательной возбудимости, связанной с болью, но впоследствии 4 больным манипуляция была проведена с использованием КС, а один пациент категорически отказался от ТТБ. Во второй группе пациенты отмечали незначительные боли, в основном связанные с первым уколom кожи. Длительность манипуляции во второй группе, была ниже за счет выполнения однократно второго этапа. Благодаря малому весу, размеру и плотной фиксации в мягких тканях коаксиальной системы во второй группе врач полностью избежал воздействия рентгеновского излучения, так как выходил из манипуляционной КТ во время проведения исследования.

Морфологическое строение опухолей, выявленных в двух исследуемых группах, можно разделить в следующем соотношении: аденокарцинома — 48%, плоскоклеточный рак — 31%, железисто-плоскоклеточный рак 3%, крупноклеточная карцинома — 2%, мелкоклеточный рак — 8%, метастатические опухоли — 3%, доброкачественные новообразования — 2%, туберкулез — 3%.

Срез ткани в гистологическом материале второй группы был ровным, и длина столбика ткани в основном была от 12 до 17 мм., при этом в первой группе столбики ткани были часто фрагментированы, и их длина была от 7 до 14 мм. У всего полученного материала от двух групп пациентов было проведено иммуногистохимическое исследование.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная Т., 74 лет, история болезни №74** в декабре 2019 года обратилась в онкологический центр по направлению из районной больницы с диагнозом: D38.1 Новообразование верхней доли левого легкого.

Обследование:

Спирометрия: умеренная рестрикция; ВБС: эндоскопическая картина нормы; КТ ОГК: периферическое образование верхней доли левого легкого размером 21×18 мм, больше данных за неопластический процесс; ПЭТ-КТ: метаболически активное образование верхней доли левого легкого SUV MAX 14,7; МРТ головного мозга: без метастатического поражения.

УЗИ л/у шейно-надключичной группы: неспецифическая лимфаденопатия.

Сопутствующая патология: Сахарный диабет 2 тип, целевой уровень $HbA1c < 7,5\%$; Артериальная гипертензия ст 3 риск 4, ГМЛЖ, хронический бронхит в стадии ремиссии. Ожирение II степени. ДН I-II. Эмфизема легких.

Больной в условиях поликлинического отделения ОБУЗ КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова проведена трансторакальная биопсия опухоли верхней доли левого легкого под контролем КТ с использованием коаксиальной системы диаметром 14G (Патент РФ на изобретение № 2734721 от 22.10.2020) и одноразовой полуавтоматической биопсийной иглы для мягких тканей размером 16G (рисунок 5).

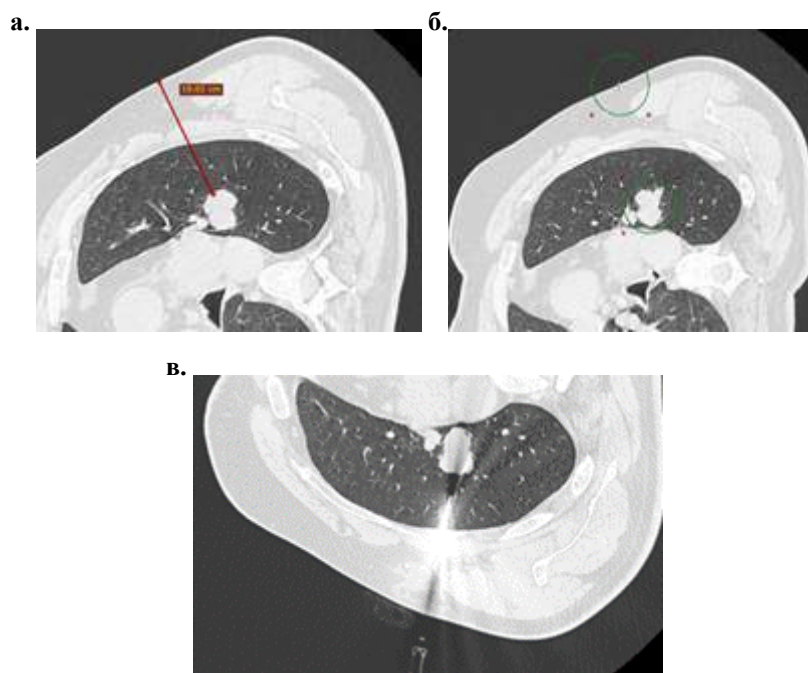


Рисунок 5 — Трансторакальная биопсия новообразования верхней доли левого легкого., а). расстояние от кожи до края опухоли, б.). рентгенконтрастная метка на коже в). кончик коаксиальной системы у края опухоли

Предварительно измерено расстояние от кожи до опухоли, в предполагаемом месте трепанобиопсии, учитывая ожирение этот показатель был равен 100 мм., причем 55 мм. — это толщина грудной стенки (рисунок 5а).

Манипуляция длилась 14 минут, морфологический материал получен удовлетворительного качества, объемом 3 столбика ткани опухоли.

На контрольной КТ ОГК, выполненной через 15 минут, постманипуляционного пневмоторакса нет, на контрольной рентгенографии ОГК выполненной через 2 часа постманипуляционного пневмоторакса нет (рисунок 6).



Рисунок 6 — Компьютерная томография органов грудной клетки, выполненная через 15 минут после манипуляции

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований была верифицирована аденокарцинома легкого (рисунок 7).

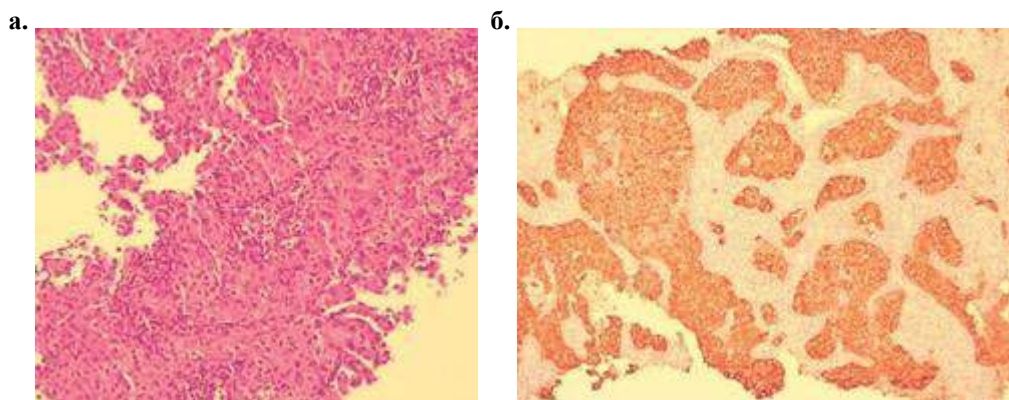


Рисунок 7 — Гистосканы аденокарциномы легкого., а). окраска гематоксилин и эозин, б.). ИГХ: яркая диффузная мембранная экспрессия клетками опухоли СК7

Выставлен диагноз: С34.1 Рак верхней доли левого легкого ст IA3 сT1c cN0 M0 кг II. Пациентка направлена на радикальное оперативное лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ НА ТЕРРИТОРИИ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

По данным Каприна А.Д. с соавторами в результате внедрения в Курской области в алгоритм диагностики рака легкого (РЛ) трансторакальной биопсии опухолей легкого, выполняемой под КТ навигацией с использованием коаксиальной системы, удалось достичь показателя морфологической верификации РЛ в 2019 — 94,1% (диаграмма 2). Так же это позволило полностью отказаться от диагностических торакотомий.

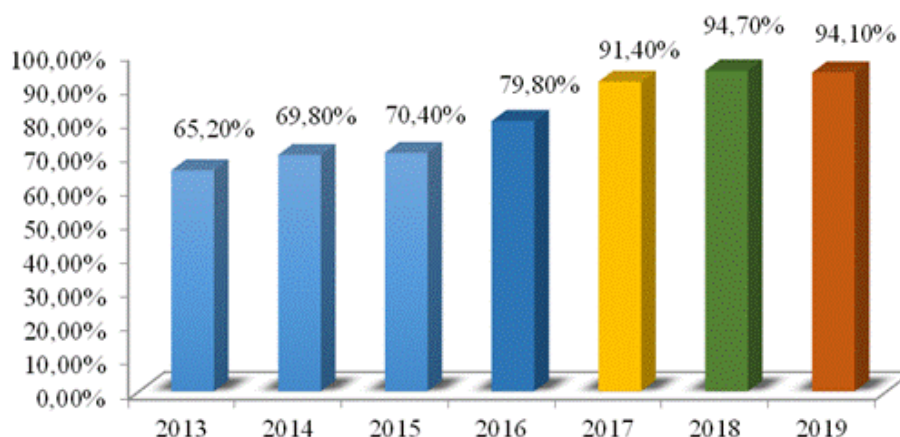


Диаграмма 2. Морфологическая верификация рака легкого в Курской области

ВОЗМОЖНОСТИ КОАКСИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ПРЕДЛОЖЕННОГО МЕТОДА:

- Канал прохождения системы в мягких тканях обезболен за счет постоянного поступления анестетика через отдельную канюлю.
- Доставка биопсийных игл непосредственно к узловому новообразованию осуществляется через 1 прокол.
- Отсутствие сопротивления тканей при использовании биопсийных игл гильотинного типа.
- Наличие клапана предотвращающего попадание воздуха в плевральную полость при выполнении манипуляции.
- Плотная фиксация в тканях толщиной от 15 мм. за счет малого веса, не требует постоянной фиксации врача.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОЕКТА В НАУЧНОЙ СФЕРЕ

- Устройство коаксиальной системы и способ применения запатентован, патент на изобретение №2734721 от 22.10. 2020 «Коаксиальная система для трансторакальной трепанобиопсии новообразований грудной полости под контролем компьютерной томографии и способ её применения» (рисунок 8а).



Рисунок 8 — Патент на изобретение и диплом., а) патент на изобретение №2734721, б.)
Диплом 1 степени конкурса инновационных проектов

- Ежегодный конкурс инновационных проектов «Инновация и изобретение 2020 года», проект коаксиальной системы стал лучшим инновационным медицинским продуктом в 2020 году (рисунок 8б).
- Трансторакальная трепанобиопсия образований легкого под кт-навигацией с использованием коаксиальной системы. Перепелевский А.Н., Лазаренко В.А., Станович У.С., Перепелевская Ю.Е., Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022. № 3. С. 23-29.
- Возможности трансторакальной трепанобиопсии под контролем компьютерной томографии в диагностике новообразований грудной полости. Перепелевский А.Н., Киселев И.Л., Никулин А.И., Перепелевская Ю.Е., Фролова Е.Ю., Современная онкология. 2019. Т. 21. № 1. С. 40-44.

- Трансторакальная биопсия под контролем компьютерной томографии как метод дифференциальной диагностики узловых новообразований легкого в амбулаторных условиях. Перепелевский А.Н., Станоевич У.С., Лазаренко В.А., Гребенкин Е.Н., Сумина О.Е. Современная онкология. 2022. Т. 24. № 2. С. 216-220.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, использование предложенного способа в трансторакальных манипуляциях выполняемых под контролем компьютерной томографии в амбулаторных условиях, в сравнении с известной методикой, позволяет: уменьшить на 48% постманипуляционные осложнения, получить более качественный (на 8%) морфологический материал, на 50 % увеличить скорость выполнения процедуры, полностью исключить лучевую нагрузку на врача, снизить на 27% лучевую нагрузку на пациента, значительно уменьшить болевой синдром при выполнении манипуляции.
2. Учитывая всё вышеперечисленное, проект позволяет реализовать следующее:
 - быстро и безопасно выполнять забор гистологического материала из опухоли для морфологического подтверждения диагноза в амбулаторных условиях,
 - полностью исключать инвазивное вмешательство в условиях стационара и операционной,
 - дать возможность верифицировать неоперабельных пациентов с наличием выраженной сопутствующей патологии,
 - сократить период обследования пациента и ускорить начало проведения специализированного лечения,
3. Возможно использование данного устройства и разработанного способа в диагностике периферических и прикорневых новообразований легкого на амбулаторном этапе в региональных онкологических центрах. Метод прост в использовании, не требует длительной подготовки персонала. Безопасность этой процедуры доказана низкой частотой осложнений (5,4%), что ниже данных мировой литературы.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Арсеньев А.И., Барчук А.А., Костицин К.А., и др. Когортное исследование эффективности низкодозной компьютерной томографии и трансторакальной трепан-биопсии в ранней диагностике рака лёгкого. *Вестник хирургии*. 2018. Т. 177. № 1. С. 60-64.
2. Дробязгин Е.А., Кудрявцев А.С., Чикинев Ю.В., и др. Трансторакальная пункционная биопсия в диагностике очаговых образований лёгких *Вестник хирургии*. 2016. Т. 3. С. 32-35.
3. Василашко В.И., Аблицов Ю.А., Аблицов А.Ю., и др. Современные возможности дифференциальной диагностики периферического рака легкого. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2013. Т. 8. Т. 2. С.10-14.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова О.А. Состояние онкологической помощи населению России в 2018-2021 году. *Ежегодный отчет главного внештатного онколога Минздрава РФ*. 2019-2022г.
5. Маринов Д.Т., Полоцкий Б.Е., Лактионов К.К., и др. Трансторакальная пункция как метод выбора для морфологической верификации новообразований средостения в амбулаторных условиях. *Вестник ФГБУ» РОНЦ им. Н.Н. Блохина»*. 2015. Т. 1. С. 55-58.

6. Муравьев В.Ю., Иванов А.И., Максимов А.П., и др. Опыт применения сочетанного метода рентген-ассистированной бронхоскопии для морфологической верификации периферического рака легких. Поволжский онкологический вестник. 2017. Т. 32. С. 51-56.
7. Перепелевский А.Н., Киселев И.Л., Лазаренко В.А., Перепелевская Ю.Е. Коаксиальная система для трансторакальной трепанобиопсии новообразований грудной полости под контролем компьютерной томографии и способ её применения. Российская Федерация патент RU 2734972 2020.
8. Перепелевский А.Н., Станоевич У.С., Лазаренко В.А., Гребенкин Е.Н., Сумина О.Е. Трансторакальная биопсия под контролем компьютерной томографии как метод дифференциальной диагностики узловых новообразований легкого в амбулаторных условиях. Современная онкология. 2022. Т. 24. № 2. С. 216-220.
9. Сушко А.А., Прокопчик Н.И., Можейко М.А., и др. Диагностика и лечение опухолей и опухолевидных образований средостения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. Т. 3. С. 51-55.
10. Российский статистический ежегодник. 2019. *Статистический сборник М., Росстат*. 2019. С. 795.
11. Яицкий Н.А., Русанов А.А., Агишев А.С., и др. Трансторакальная игловая биопсия под ультразвуковым наведением при новообразованиях переднего средостения. Вестник хирургии. 2013. Т. 172. № 3. С. 24-27.
12. Choi J.W., Park C.M., Goo J.M., et al. C-arm cone-beam CT-guided percutaneous transthoracic needle biopsy of small (≤ 20 mm) lung nodules: diagnostic accuracy and complications in 161 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2012. V. 199. P. 322–330.
13. Kuriyama T., Masago K., Okada Y., Katakami N. Computed tomography-guided lung biopsy: Association between biopsy needle angle and pneumothorax development. *Mol Clin Oncol*. 2018. V. 8. No. 2. P. 336-341.
14. Han J., Feng X.L., Xu T.Y., et al. Clinical value of contrast-enhanced ultrasound in transthoracic biopsy of malignant anterior mediastinal masses. *J Thorac Dis*. 2019. V. 11. No.12. P. 5290-5299.
15. Jaconi M., Pagni F., Vacirca F., et al. C-arm cone-beam CT-guided transthoracic lung core needle biopsy as a standard diagnostic tool: an observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2015. V. 94. No. 12. P. e698.
16. Choo J.Y., Park C.M., Lee N.K., et al. Percutaneous transthoracic needle biopsy of small (≤ 1 cm) lung nodules under C arm cone beam CT virtual navigation guidance. *Eur Radiol*. 2013. V. 23. No. 3. P. 712–719.
17. Nour-Eldin N.E., Alsubhi M., Emam A., et al. Pneumothorax complicating coaxial and non-coaxial CT-guided lung biopsy: Comparative analysis of determining risk factors and management of pneumothorax in a retrospective review of 650 patients. *CardiovascInterventRadiol*. 2016. V. 39. No. 2. P. 261–270.
18. Hwang E.J., Park C.M., Yoon S.H., et al. Risk factors for haemoptysis after percutaneous transthoracic needle biopsies in 4,172 cases: Focusing on the effects of enlarged main pulmonary artery diameter. *Eur Radiol*. 2018. V. 28. No. 4. P. 1410-1419.
19. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018. V. 68. No. 6. P. 1-31.
20. Kuriyama T., Masago K., Okada Y., Katakami N. Computed tomography-guided lung biopsy: Association between biopsy needle angle and pneumothorax development. *Mol Clin Oncol*. 2018. V. 8. No. 2. P. 336-341.

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ РИАМИЛОВИРА (ТРИАЗАВИРИНА®)

Организация: ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

Проектная команда: Приходько Ю.С.¹, Петров А.Ю.², Кныш О.И.³, Васева Е.М.⁴

- 1. Аспирант 2 года обучения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России*
- 2. Профессор кафедры фармацевтических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, профессор*
- 3. Зав. кафедрой фармацевтических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, профессор*
- 4. Кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России*

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции занимают одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости населения. С каждым годом увеличивается заболеваемость вирусными инфекциями, а также появляются новые вирусы и вирусные заболевания. Среди вирусных заболеваний наибольший удельный вес приходится на грипп и ОРВИ [1]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по всему миру гриппом и ОРВИ ежегодно заболевают около 15% населения, из них умирают от 250 до 500 тысяч человек. В России на грипп и другие респираторные вирусные инфекции приходится свыше 90% от всей инфекционной заболеваемости [5]. В численном выражении ежегодно регистрируется от 27,7 до 33,8 млн. случаев ОРВИ и гриппа, и это только зарегистрированные случаи. Если в 2019 году зарегистрировано было 29 млн. случаев ОРВИ (20% населения), то в 2020 году уже 33 млн. случаев (22,7% населения) [4]. Среди всех острых респираторных вирусных инфекций 80% приходилось на неуточнённую этиологию. Среди детей в 2019-м году выявлено около 70% случаев заболеваний, а в 2020 году — уже 53,6% [5].

В последние несколько лет на первый план выдвинулся коронавирус, и несмотря на то, что коронавирусная инфекция (COVID-19) несколько менее распространена, ее появление и отсутствие популяционного иммунитета привели к тому, что ВОЗом объявлена пандемия. По состоянию на конец октября 2021 г. в Российской Федерации зарегистрировано 8,5 млн. заражений, с каждым днем число заболевших увеличивается [5]. В настоящее время зафиксировано несколько серотипов вируса, к сожалению, реальной противовирусной терапии и обоснованной и доказанной схемы лечения пока нет. Для них характерны осложнения как в период самого заболевания (чаще всего поражается дыхательная система в форме пневмонии и увеличивается число сердечно — сосудистых заболеваний), так и после перенесённой инфекции [2]. Такие осложнения могут привести и к летальному исходу. Лечение аэрогенных инфекций весьма затратно, а в условиях распространения коронавируса связано с очень существенными экономическими потерями.

Арсенал средств, используемых для лечения гриппа и ОРВИ, характеризуется большим разнообразием [3]. К сожалению, большинство препаратов производятся зарубежными производителями и дорогостоящие для нашего потребителя, поэтому актуальной задачей является разработка отечественных противовирусных лекарственных препаратов. Важно отметить, что для профилактики и лечения Коронавирусной инфекции (COVID-19) был

рекомендован Риамилловир (Триазавирин®) (регистрационный № ЛП- 002604), первичные исследования которого, в условиях инфекционных стационаров

Свердловской области, показали высокий профилактический эффект. В связи с этим, научный интерес представляет работа по созданию инновационных лекарственных форм на основе действующего вещества «риамилловир». В настоящее время основной лекарственной формой Триазавирин® являются капсулы для перорального применения. Известно, что механизм передачи Коронавируса — аэрозольный, вирус распространяется воздушно-капельным путем, выделение происходит со слюной и мокротой (при кашле, чихании, разговоре), которые в виде мелкого аэрозоля распространяется в воздухе и вдыхается другими людьми. Вполне закономерно, что для профилактики и первичного лечения целесообразно разработать аэродисперсные лекарственные формы.

Научная новизна заключается в создании новой лекарственной формы на основе действующего вещества «Риамилловир». Преимуществом данного проекта является разработка новой лекарственной формы отечественного противовирусного аэродисперсного лекарственного препарата.

ИДЕЯ ПРОЕКТА И ЗАДАЧИ

Главная идея проекта заключается в том, что впервые будет разработана новая стабилизированная аэродисперсная лекарственная форма Риамилловира (Триазавирин®), которую можно изготавливать в условиях экстемпорального аптечного производства с целью получения образцов для проведения доклинических и клинических исследований. Также у разрабатываемой нами формы повысится точность дозировки по сравнению с капсулами Триазавирин (это снижает риск возникновения передозировки). Задачи проекта:

1. Обосновать экспериментальный состав и технологию перевода в аэродисперсную лекарственную форму Триазавирин®.
2. Разработать лабораторную технологию получения аэродисперсной лекарственной формы Триазавирин®.
3. Провести оценку возможности масштабирования технического процесса для разработки опытно-промышленной технологии производства аэродисперсной лекарственной формы.
4. Выявить и оценить риски в технологии получения инновационной лекарственной формы, провести валидацию критических стадий его получения.
5. Разработать методики стандартизации и нормативные показатели, оценить стабильность готовой аэродисперсной лекарственной формы для установления срока годности.

При проведении исследований и решении задач планируется использовать математические методы планирования эксперимента и оценки полученных данных, изучение распределения аэрозольных частиц по размерам, химические и физико-химические исследования по изучению растворимости, фазового равновесия, химическому составу и стабильности получаемых композиций.

В случае успешной разработки лекарственной формы для ингаляционного введения Риамилловира (Триазавирин®) планируется внедрение в производственные аптеки (экстемпоральное изготовление ЛФ) и в виде фармацевтической разработки и досье на лекарственный препарат для реализации в промышленном производстве. Разработанная нами лекарственная форма может решить несколько проблем:

1. Для индивидуальных потребителей — удобство и легкость применения лекарственного препарата для профилактики и лечения ОРВИ, гриппа и новой коронавирусной инфекции (COVID-19), передаваемых аэрозольным путем;
2. Для здравоохранения РФ — появление новой и эффективной формы ЛП с противовирусным действием, увеличение доли отечественных инновационных противовирусных лекарственных препаратов на российском рынке.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение / под ред. О. И. Киселева, Л. М. Цыбаловой, В. И. Покровского. — М.: Изд-во Медицинское информационное агентство, 2012. — 496 с.
2. Деева Э. Г. Грипп. На пороге пандемии: руководство для врачей / Э. Г. Деева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. -198 с.
3. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты: справочник / Ф. И. Ершов. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 312 с.
4. О санитарно-эпидемиологической обстановке в РФ: гос. доклад за 2020 г. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2020. — 256 с.
5. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) [Электронный ресурс]. — URL: <http://government.ru/>(12.10.2022).

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ И ПЕРСПЕКТИВ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГЕЛЬМИНТОЗОВ

Организация: ФГБОУ ВО Волггму Минздрава России

Проектная команда: Ревичева В.В.¹, Молодцова И.А.²

- 1. Студент ФГБОУ ВО Волггму Минздрава России*
- 2. Научный руководитель – кандидат медицинских наук, доцент*

ВВЕДЕНИЕ

На данный момент риск заболевания гельминтозами в мире достаточно велик, что делает эту проблему актуальной и востребованной для дальнейшего изучения. По данным ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения) около 1,5 миллиарда людей инфицированы различными видами гельминтов, которые передаются через почву, грязные руки, немытые овощи, фрукты и так далее. А также по данным ВОЗ 2013 года по количеству больных кишечные гельминтозы занимали второе место после диарей — более 3,5 млрд случаев в год, а на четвертом месте находилась малярия, количество больных в год составляло 500 млн человек [1,2]. До настоящего времени гельминтозы по-прежнему остаются причиной частых заболеваний людей во всем мире. Чаще всего в лечении глистных заболеваний применяются синтетические средства, состав которых может пагубно влиять на организм человека. Таким образом, данный способ лечения паразитарных заболеваний нежелателен для беременных женщин, женщин во время лактации, детей [3]. Самым безопасным методом лечения является использование профилактических средств на растительной основе, хотя именно растительные препараты используются ограниченно. При применении противоглистного средства, необходимо не только учитывать компоненты, входящие в него, но и их непосредственное действие на организм паразита. Так, например, справочник М.Д. Машковского для лечения глистных инвазий предлагает использовать корневище папоротника мужского (*Dryopteris filix-mas* (L.) Schott), но стоит отметить, что предлагаемое растение не может быть включено в состав профилактического средства, так как в его корневище содержатся производные флороглюцина, которые чрезвычайно токсичны не только для паразитирующих гельминтов, но и для человека [4]. В данной статье особое внимание уделяется лекарственным средствам против гельминтов, имеющихся на Отечественном фармацевтическом рынке. Проводится подробный анализ ассортимента препаратов, их действие на организм человека и непосредственно самого паразита.

Согласно анализу ассортимента антигельминтных средств, большинство из них, используемых в РФ и за рубежом, являются производными салициламидов [5]. Например, использование зарубежного препарата Фенасал, который применяется в лечении цестодозов, постепенно прекращается в России. Однако был разработан аналог этого средства — Ронтанокс, близкий по структуре Фенасалу. Но как известно, при широком спектре его действия, токсичность намного выше, чем у базового Фенасала, хотя ведутся разработки по уменьшению токсичности и увеличению противопаразитарного действия [6]. На сегодняшний день существует множество седативных лекарственных препаратов именно растительного происхождения. Они выпускаются в различных лекарственных формах таких, как: измельчённое растительное сырьё, настойки, таблетки, жидкие и сухие экстракты [7]. Применение средств растительного происхождения на данный момент довольно актуально. Это обусловлено тем,

что препараты, содержащие в своем составе растительные компоненты, безопасны для организма человека, хорошо переносятся пациентами, оказывают слабо выраженное побочное действие. При лечении различных глистных инвазий необходимо учитывать то, чтобы средство не оказывало пагубного влияния на организм хозяина, но при этом эффективно избавляло от паразитов. Именно по этой причине анализ ассортимента средств для лечения гельминтозов является актуальным. При подробном изучении растений, обладающих противогельминтными свойствами, хотелось бы уделить внимание папоротнику мужскому (щитовник мужской) *Dryopteris filix-mas* (L.) Schott. В его корневищах содержатся производные флороглюцина, при введении в вену в токсических дозах вызывают у теплокровных животных остановку сердца и судороги, но при этом производные влияют на мышечные клетки ленточных червей, что способствует их скорейшей гибели [8]. В качестве примера также стоит привести Гранат *Punica L.* В коре стволов установлено наличие так называемого пельтьерина $C_8H_{15}ON$, алкалоид которого применяется в качестве противоглистного средства при ленточных паразитах. Алкалоид токсичен, так как вызывает судороги, в особенности икроножных мышц, повышение рефлекторной возбудимости, в дозе 0,4-0,5 г отравление [9,10]. А также особыми свойствами отличается сок граната, который содержит в своем составе ряд витаминов и минералов, такие, как: витамин С и Е, витамины группы А, фолиевую кислоту [11]. Стоит сделать вывод, что далеко не все растительные компоненты в средствах могут быть использованы при лечении гельминтозов. В первую очередь, необходимо принять во внимание то, какое действие растительный компонент оказывает на организм человека. Конечно, могут быть побочные действия в результате применения тех или иных растений для лечения глистных инвазий, но они не должны нести за собой пагубные последствия, приводящие к интоксикации организма человека, летальным исходам.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В качестве исследуемых объектов в данной работе был проведен подробный анализ наиболее известных средств растительного происхождения для лечения гельминтов, а также БАДов, которые имеются на отечественном фармацевтическом рынке. Все данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Наиболее известные лекарственные препараты растительного происхождения для лечения гельминтозов

Название средства	Состав	Показания и противопоказания	Противопоказания	Побочные действия
1) Тройчатка Эвалар	Плоды облепиховая, гвоздика, экстракт коры дубовой коры	Для лечения ленточных, лямблиоза и аскаридоза	Язвенная болезнь, гастрит, беременность, период лактации, индивидуальная непереносимость	Тошнота, головная боль, диарея
2) Паразител	Экстракт коры осины, сок одуванчика, экстракт чеснока, экстракт горчицы	Сравнивается как с простейшими паразитами, так и с круглыми и ленточными червями, особенно эффективен в борьбе с лямблиозом	Индивидуальная непереносимость, острое воспалительное заболевание органов желудочно-кишечной системы	Практически нет побочных действий, кроме индивидуальной непереносимости при индивидуальной непереносимости ингредиентов препарата
3) Инокс (Иноксин)	Медвежья желчь, ферула двулистая и экстракт из плодов сумчат	Любые виды гельминтоза и светлых личинок, трихинеллез, паразитозы, вирусные заболевания	Иноксин является безопасным препаратом, не содержит ядовитых веществ, способен оказывать негативное воздействие на развитие плода и новорожденного	С осторожностью применять препарат может наблюдаться развитие аллергических реакций, характеризующихся повышенной чувствительностью кожных высыпаний, крапивницы, отеков и зудом кожных покровов.
4) Ресман	Полынь, зинтар, берберин, женьшень, экстракт чеснока, экстракт горчицы, экстракт лука, экстракт чеснока и другие	Применяется в основном против ленточных глистов, аскаридоза, плоских червей, лямблиоза	Индивидуальная непереносимость компонентов препарата	Аллергия на определенные компоненты сбора

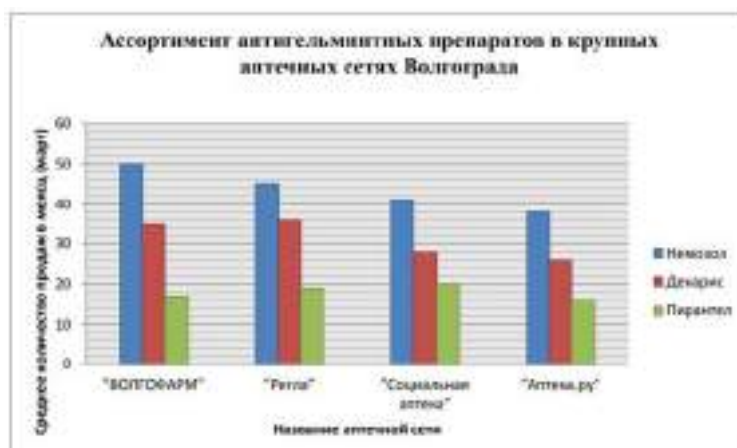
Стоит уделить особое внимание БАДам (Биологически Активным Добавкам), которые, не являясь лекарственными препаратами, можно использовать для лечения различных гельминтозов. Их принимают вместе с пищей или вводят в состав пищевых продуктов. Наиболее известные БАДы, которые продаются на отечественном фармацевтическом рынке, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Наиболее популярные Биологически Активные Добавки для лечения и профилактики гельминтозов

Название БАДа	Состав	Показания к применению	Противопоказания	Побочные действия
1) капли Bactefort (Бактефорт)	Грецкий орех, цветы пижмы, берёзовые листья, имбирь, полынь, лабазник и мята	От всех видов паразитов на разных стадиях их развития в организме человека	Индивидуальная непереносимость компонентов, период беременности и лактации, детский возраст	Побочные действия не наблюдались
2) капли Gelminol (Гельминол)	Кора осины, молоко и ДНК лососевых, мицеллы семян тыквы, хлорелла, корни имбиря, бутоны гвоздики, корневища куркумы и другие.	При биогельминтной и геогельминтной инвазии	Индивидуальная непереносимость компонентов, аллергические реакции	Побочные действия не наблюдались
3) Транзит	Гвоздика, цветки пижмы, экстракт пижмы, витамин С, трава полыни, экстракт листьев грецкого ореха, экстракт полыни, экстракт ункарин	Способствует извлечению от паразитов и продуктов их жизнедеятельности	Индивидуальная непереносимость компонентов, период лактации, беременность	Аллергические реакции
4) Sanaris (Санарис) Антипаразитарный комплекс	Чеснок, бутоны гвоздики, полынь цитварная, корни бархата амурского, листья березы, чернуха, корень девясила, листья ореха грецкого, пижма	Аскаридоз, анкилостомоз, трихоцефалез, дифиллоботриоз, тениаринхоз, лямблиоз, описторхоз и другие	Индивидуальная непереносимость компонентов, период лактации, беременность	Аллергические реакции
5) Танаксол	Экстракты травы тысячелистника, цветков пижмы, корневищ с корнями девясила высокого	Лямблиоз, холециститы аскаридозной этиологии	Индивидуальная непереносимость компонентов, сахарный диабет, период лактации, беременность	Аллергические реакции

Был также проведен опрос в крупных аптечных сетях города Волгограда, касающийся ассортимента лекарственных антигельминтных препаратов. Задействованы такие аптечные сети, как: «ВОЛГОФАРМ», «Ригла», «Социальная Аптека» и «Аптека. ру». На графике 1 представлены наиболее покупаемые препараты в разных аптеках города.

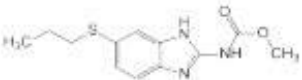
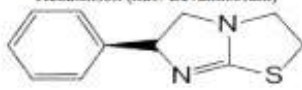
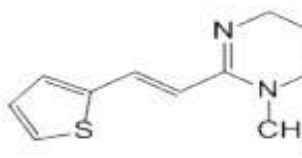
График 1 — Ассортимент антигельминтных препаратов в крупных аптечных сетях Волгограда



Исходя из данных, представленных в графике 1, можно понять, что чаще всего покупают Немозол, который принимают, в частности, при аскаридозе, энтеробиозе, анкилостомидозе и других паразитарных заболеваниях. Вероятнее всего, данный препарат пользуется спросом из-за содержащегося в нем вещества альбендазола, механизм действия которого заключается в нарушении активности микротубулярной системы паразитов, вследствие это вызывает повреждение тубулинового белка. В результате данного процесса происходит замедление в развитии личинок гельминтов и яйцекладке. Однако стоит учесть, что Немозол, Декарис и Пирантел имеют противопоказания такие, как: гиперчувствительность к любому из компонентов, также не рекомендуется принимать данные препараты в период беременности и во время лактации, детям до 3 лет. В связи с тем, что у наиболее эффективных антигельминтных средств достаточно большое количество противопоказаний, возникают проблемы в их использовании. Не оказывают серьезных воздействий на здоровье человека именно лекарственные препараты на растительной основе, но таких лекарств крайне мало, которые бы наравне с синтетическими справлялись с различными видами гельминтозов.

В таблице 3 представлены противогельминтные препараты, наиболее покупаемые в аптеках Волгограда. Описан полный состав лекарственных средств, противопоказания и побочные действия, которые могут возникнуть после приема. Особое внимание стоит уделить последней колонке, в которой представлены основные действующие вещества и их структурная формула.

Таблица 3 — Антигельминтные препараты, чаще всего продаваемые в аптеках Волгограда

Название средства	Состав	Показания к применению	Противопоказания	Побочные действия	Основные действующие вещества
1) Немозол	400 мг альбендазола, крахмал, тальк, повидон	Применяется при аскаридозе, энтеробиозе, трихоцефалезе, некаторозе, анкилостомидозе	Поражения сетчатки, непереносимость компонентов, период беременности	Головная боль, головокружение, аллергические реакции, повышение температуры, острая почечная недостаточность	Альбендазол (лат. Albendazolum) 
2) Декарис	левамизола гидрохлорида, кукурузный крахмал, тальк, повидон, натрия сахаринат, магния стеарат, ароматизатор абрикосовый;	При заражении такими гельминтами: Necator americanus, Ascaris lumbricoides, Ancylostoma duodenale.	Непереносимость любого из компонентов препарата, период лактации, детский возраст	Головная боль, головокружение, тошнота, диарея, рвота, судороги, бессонница, аллергические реакции	Левамизол (лат. Levamisolum) 
3) Пирантел	пирантела памоат, вспомогательные вещества кармеллоза натрия, натрия бензоат, сорбитол 70%, глицерол, магния алюмосиликат, полисорбат 80, повидон K25, лимонной кислоты моногидрат, симетикона эмульсия, вода, ароматизатор фруктовый	Применяется при энтеробиозе, аскаридозе, анкилостомидозе (в том числе и при некаторозе)	Непереносимость компонентов препарата, детям до 6 месяцев, миастения, печеночная недостаточность	Головная боль, головокружение, бессонница, сонливость, слабость, рвота, тошнота, диарея, галлюцинации, аллергические реакции	Пирантел (лат. Pyrantelum) 

В результате анализа данных, имеющихся в таблице 3, можно понять, что рассматриваемые лекарственные средства, безусловно, обладают широким спектром действия в лечении и профилактики различных гельминтозов. Но необходимо учитывать и то, что препараты имеют достаточное большое количество противопоказаний. Таким образом, беременные женщины, дети, а также женщины в период лактации не могут использовать эти средства, что, несомненно, является минусом и недоработкой лекарств. Помимо этого, препараты имеют серьезные побочные действия, например, острая почечная недостаточность, повышение температуры, рвота.

ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ ПРОЕКТА:

Проанализировать ассортимент современных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гельминтозов: теоретические (анализ литературы, синтез полученного знания), контент-анализ.

Проведение массового опроса среди населения.

В результате подробного анализа литературы, выборка наименее токсичных для организма растительных средств, но при этом наиболее действенных в отношении гельминтов.

1. Разработка антигельминтного средства путем сочетания растительных компонентов, которые будут усиливать свое действие. Создание средства в виде настойки, батончиков или же таблеток.
2. Постановка ряда экспериментов на лабораторных мышах, зараженных гельминтами, и оценка результатов по общему состоянию грызунов после применения средства и выживаемость паразитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведя подробный анализ наиболее известных антигельминтных средств, БАДов, а также проведя опрос в крупнейших аптечных сетях, можно убедиться в том, что лекарственных противопаразитарных препаратов на растительной основе крайне мало, в аптеках были такие средства, как: Тройчатка Эвалар, семена тыквы и цветки пижмы. Особое внимание стоит уделить тому, чтобы разрабатываемое средство возможно было применять беременным женщинам и детям. Проблема разработки невероятно актуальна на данный момент и при дальнейшей работе можно рассматривать различные формы выпуска лекарства: настойка, батончики или таблетки.

На Отечественном фармацевтическом рынке данная разработка будет пользоваться большим спросом, так как возрастает необходимость создания профилактического средства на растительной основе, которое бы наравне с синтетическими препаратами эффективно уничтожало гельминтов, при этом, не влияя пагубно на здоровье человека.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Сергиев В. П. Проблемы медицинской паразитологии / В.П. Сергиев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. -2013. — № 1. — С. 102-105.
2. Сергиев В.П., Филатов Н.Н. Инфекционные болезни на рубеже веков. Осознание биологической угрозы / В.П. Сергиев, Н.Н. Филатов. — М.: Наука, 2006
3. Стреляева А.В. Изучение токсичности и фармакологической активности препаратов на основе лекарственного растительного сырья и новых экстрагентов / А.В. Стреляева. — М.: Московская медицинская академия, 2003. — 360 с.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей / М.Д. Машковский. — М.: Медицина, 1998. — 736 с.
5. Марушко Ю.В., Грачева М.Г. Современное состояние проблемы гельминтозов у детей. Вопросы диагностики и лечения / Ю.В. Марушко, М.Г. Грачева // Современная педиатрия. — 2012. -№3. — С. 1-5.
6. Севбо Д. П. Антигельминтная активность новых производных арилсалициламидов / Д.П. Севбо, А.Ю. Малахова, В.Н. Куклин // Фармация.- 2019.- Т. 68.-№ 4. — С. 60 — 64. DOI: <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-04-09>.
7. Токарева М.Г. Анализ ассортимента Российского рынка лекарственных растительных препаратов седативного действия / М.Г. Токарева, Ю.Э. Прожогина, Е.И. Каленикова,
8. М.А. Джавахян // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. — 2019. — №2(24). — С.4 -19.
9. Турова А.Д. Лекарственные растения СССР и их применение / А.Д. Турова, Э.Н. Сапожникова. — М.: Медицина, 1984. — С. 205.
10. Муджири М.С. Экстракт коры гранатового дерева как средство против ленточных червей / М.С. Муджири // Медицинская паразитология. — 1954. — №4. — С. 311.
11. Мшвидобадзе А.Е. К использованию граната в фармации / А.Е. Мшвидобадзе // Аптечное дело. — 1952. — №2. — С.73.
12. Бодня Е.И. Актуальные подходы в лечении гельминтозов / Е.И. Бодня // Здоровье ребенка. — 2016. — №3(71). — С. 111-116.

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ ЭЭГ-МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Организация: Томский НИМЦ

Проектная команда: Рязанцева У.В.¹

1. Аспирант НИИ Психического здоровья Томского НИМЦ, врач функциональной диагностики консультативно-диагностического отделения НИИ Психического здоровья Томского НИМЦ, ассистент научно-образовательной лаборатории «Живая лаборатория популяционных исследований» СибГМУ

ВВЕДЕНИЕ

Аффективные расстройства достаточно распространенные психические расстройства от которого, по данным ВОЗ, страдает около 264 миллионов человек [6]. Депрессия отличается от обычного изменения настроения в ответ на негативные ситуации, возникающие в процессе жизнедеятельности, с которыми сталкивается каждый человек, она ухудшает качество жизни, может приводить к соматическим патологиям, если она принимает тяжелую форму, то к инвалидности и смертности в результате самоубийства[4]. По статистике около 800 000 человек в год погибают в результате суицида — второй по значимости причины смерти среди людей в возрасте 15-29 лет.

Несмотря на наличие различных методов лечения психических расстройств, большинство людей, страдающих нарушениями психического здоровья, не получают никакого лечения. Препятствиями для получения эффективной терапии являются отсутствие материально-технического обеспечения, нехватка квалифицированных медицинских кадров, сложность диагностики и социальная стигматизация. Еще одна из трудностей — не у всех пациентов, принимающих данные психофармакопрепараты, наблюдается улучшение. Выбор тактики лечения во многом зависит от таких факторов, как возраст, соматическое состояние пациента, а также толерантность (индивидуальная чувствительность) к психотропным препаратам [1]. Однако, учитывая даже эти особенности, не всегда удается подобрать адекватную психофармакотерапию, при которой наблюдались бы клинические улучшения. Выбор нужного антидепрессанта — сложный процесс, который может затянуться на длительное время, при этом каждый препарат обладает большим спектром нежелательных явлений, что снижает комплаентность и, следовательно, приводит к отсутствию нужного положительного эффекта в ответ на терапию.

Одним из методов оценки влияния того или иного препарата является ЭЭГ, с помощью которого можно установить нейрофизиологические корреляты, связанные с применением тех или иных медикаментов. Анализ электрической активности головного мозга представляет собой высокоспецифичный инструмент для изучения нейробиологии нарушений психической деятельности при различных патологиях центральной нервной системы [2], а также удобный метод оценки эффективности фармакотерапии, и, следовательно, процесса выздоровления. Например, можно оценить какие паттерны ЭЭГ коррелируют с клиническими улучшениями у пациентов с депрессией в процессе терапии [3].

На данный момент проводятся различные исследования, которые ставят своей задачей целесообразность использования того или иного вида антидепрессанта в процессе терапии депрессивного расстройства [3].

Было выявлено, что разные группы антидепрессантов имеют разные характеристики ЭЭГ: седативные (три- и тетрациклические) антидепрессанты снижают альфа-активность, а ингибиторы МАО и серотонин- и норадренергические антидепрессанты напротив увеличивают показатели альфа-ритма [7].

Методика оценки терапии антидепрессантами с помощью ЭЭГ может быть использована и для прогнозирования индивидуальной эффективности препарата [5].

Резюмируя вышеизложенное, ЭЭГ — является высокоинформативным, достаточно объективным методом оценки функционирования головного мозга при депрессивном расстройстве, а также дает возможность использовать данную методику для оценки, прогнозирования реабилитационных возможностей пациентов в ответ на психофармакотерапию.

ЦЕЛЬ

Целью настоящего проекта является разработка способа прогнозирования эффективности фармакотерапии, основываясь на данных электроэнцефалографического исследования.

ЗАДАЧИ:

1. Исследовать показатели ЭЭГ: спектральная мощность, внутрислошарная и межполушарная когерентность у пациентов с аффективными расстройствами до и после лечения
2. Установить ЭЭГ-маркеры успешной психофармакотерапии
3. Разработать модель, позволяющей на основании ЭЭГ-картины выбирать наилучшую тактику лечения

План исследования: Для реализации поставленной цели и задач планируется набор 120 пациентов обоего пола (в возрасте 18-60 лет) на базе клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (отделение аффективных состояний), поступающих на лечение с диагнозом из кластера Расстройств настроения (F31.3, F31.4, F31.5, F32.0-F32.3, F33.0-F.33.4

Объект исследования — мужчины и женщины в возрасте 18-65 лет, находящиеся на лечении в отделении аффективных состояний клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Критерии включения:

- возраст 18-60 лет;
- верифицированный диагноз аффективного расстройства по МКБ-10;
- добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие хронических соматических заболеваний в стадии обострения, умственной отсталости, эпилепсии, беременности, отягощенного аллергического анамнеза, выраженных органических поражений головного мозга.

Будут использованы следующие методы исследования — клиничко-психопатологический, клиничко-динамический, психометрический, электроэнцефалографический,

Пациенты будут приглашаться в исследование после госпитализации в стационар. Исследование будет проводиться в 2 точках: 1 — при поступлении пациента (исходная точка), 2 — при окончании наблюдения.

Диагностика аффективных расстройств будет проводиться врачом-психиатром и будет основываться на диагностических критериях МКБ-10.

Пациенты с верифицированным диагнозом аффективного расстройства будут проходить клинико-психопатологическое исследование, которое включает в себя использование стандартизированных инструментов для оценки степени выраженности депрессивных симптомов:

- структурированное интервью для оценки тяжести типичных и атипичных депрессивных симптомов по шкале — SIGH-SAD (Structured interview guide for the Hamilton depression rating scale, seasonal affective disorders);
- шкала оценки тревоги Гамильтона HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale);
- Шкала глобального клинического впечатления — CGI (The clinical global impression);
- Шкала оценки ангедонии Стайта-Гамильтона — SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale)

Для оценки нейробиологических изменений у пациентов с аффективными расстройствами будут проведены следующие исследования:

- Электроэнцефалографическое исследование биоэлектрической активности головного мозга на программно-аппаратном комплексе «Неврополиграф». Параметры исследования: спектральная мощность, межполушарная когерентность, внутриполушарная когерентность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения проекта ожидается, что:

1. Будут установлены новые ЭЭГ-маркеры у пациентов с аффективными расстройствами
2. Будет исследована зависимость влияния на ЭЭГ-картину различных психофармакопрепаратов, используемых для терапии аффективных расстройств
3. Будет разработана модель прогноза эффективности психофармакотерапии на основании ЭЭГ-картины.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Полученные данные могут быть использованы для персонализации предикции эффективности терапии аффективных расстройств. Возможно привлечение полученных результатов к объективизации схем профилактики и диагностики.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Agius M, Bonnici H. Antidepressants in use in clinical practice. *Psychiatr Danub*. 2017 Sep;29(Suppl 3):667-671.
2. de Aguiar Neto FS, Rosa JLG. Depression biomarkers using non-invasive EEG: A review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Oct; 105:83-93.
3. Markiewicz R. The use of EEG Biofeedback/Neurofeedback in psychiatric rehabilitation. *Psychiatr Pol*. 2017 Dec 30;51(6):1095-1106
4. Orsolini L, Latini R, Pompili M, Serafini G, Volpe U, Vellante F, Fornaro M, Valchera A, Tomasetti C, Fraticelli S, Alessandrini M, La Rovere R, Trotta S, Martinotti G, Di Giannantonio M, De Berardis D. Understanding the Complex of Suicide in Depression: from Research to Clinics. *Psychiatry Investig*. 2020 Mar;17(3):207-221
5. Tsai HJ, Yang WC, Tsai SJ, Lin CH, Yang AC. Remission of depression is associated with asymmetric hemispheric variation in EEG complexity before antidepressant treatment. // *J Affect Disord*. 2021. № 281.

-
6. Всемирная организация здравоохранения. Депрессия [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression>
 7. Кичук И.В., Петрова Е.А., Митрофанов А.А., Соловьева Н.В., Вильянов В.Б. Изменения показателей электроэнцефалограммы и концентрации серотонина при депрессивных и тревожных расстройствах // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. №3.

РАЗРАБОТКА ТЕЛЕМЕДИЦИНСКОГО СЕРВИСА ДЛЯ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МОНИТОРИНГА И АЛГОРИТМОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ГЛЮТЕН-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Организация: ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Проектная команда: Семенова Е.А.¹, Ефремова А.Ю.², Шостка А.Г.³

- 1. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса*
- 2. Студентка 5 курса лечебного факультета*
- 3. Ординатор 1-ого года обучения по специальности «Терапия» кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса*

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Глютен-ассоциированные заболевания (ГАЗ) (расстройства, связанные с глютенем) — группа состояний, связанных с употреблением в пищу глютена генетически предрасположенными людьми, проявляющихся различной клинической симптоматикой. По этиологии выделяют аутоиммунные заболевания (целиакия, герпетиформный дерматит, глютеносенситивная энтеропатия), аллергические (пищевая аллергия, зависящая от употребления пшеницы анафилактическая, вызванная физической нагрузкой (WDEIA), контактный дерматит и др.), с неуточнённым механизмом (нецелиакийная чувствительность к глютену и др.) [1].

Целиакия — хроническое иммуноопосредованное заболевание мультифакториальной природы, характеризующееся наличием HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипов и специфическими глютен-зависимыми клиническими проявлениями, появлением специфических антител и Т-клеточно-опосредованной атрофической энтеропатии.

Распространенность целиакии в мире среди взрослого населения колеблется в пределах 0,5–2,5% [2-3].

В настоящее время, несмотря на существующее множество качественных лабораторных и инструментальных методов, диагностика ГАЗ, в частности целиакии, представляет собой проблему, что обусловлено не до конца изученными патофизиологическими механизмами дезорганизации тканей при данном заболевании, наличием «клинических масок», неоднозначностью лабораторных методик, сложностью интерпретации патоморфологической картины, мозаичностью поражения СОТК, отсутствием портативных инструментов для скрининга и мониторинга данных заболеваний. В связи с этим большинство случаев целиакии определяются поздно или остаются необнаруженными [4].

Атрофия СОТК является отличительным признаком целиакии. Часть исследователей считает атрофию результатом повышенного апоптоза энтероцитов, связанного с аутоиммунным воспалением. При этом в некоторых исследованиях высокая апоптотическая активность при целиакии не подтвердилась [5]. Также в последнее время часть работ направлена на изучение роли компонентов «плотных контактов» при целиакии, таких как белок окклюдин, белки клаудины, зонулин и др. [6] Продемонстрированы нарушения экспрессии вышепере-

численных белков, нарушения структуры межклеточных контактов, изменения проницаемости кишечного барьера при целиакии.

Применение данных маркеров, прицельное изучение ультраструктурных изменений СОТК во время активной фазы целиакии и при инициировании безглютеновой диеты (БГД), поиск новых биомаркеров даст возможности для более глубокого понимания процессов при целиакии, для совершенствования диагностических подходов, мониторинга активности заболевания, а также возможности регулирования и влияния на патогенез.

В настоящее время в нашей стране нет специализированной онлайн-платформы, направленной на пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями. Нами было проведено пилотное исследование «Оценка комплаентности к безглютеновой диете пациентов с целиакией», в результате которого выявлены основные психосоматические, социально-экономические проблемы соблюдения безглютеновой диеты (БГД) пациентами с целиакией, которые необходимо учитывать при динамическом наблюдении, разработке путей повышения комплаентности к БГД и качества жизни данной группы больных. Создание телемедицинского сервиса поможет систематизировать работу с данной группой пациентов, повысить комплаентность к БГД, позволит снизить экономические и трудозатраты, а также получить информацию необходимую для изучения патофизиологических механизмов целиакии.

Назначение научно-технического продукта.

Телемедицинский сервис предназначен для оптимизации взаимодействия врача и пациентов с ГАЗ.

Данный продукт направлен на:

1. Врачей различных специальностей амбулаторного и стационарного звеньев;
2. Пациентов в рамках самообследования, контроля клинической симптоматики и приверженности к терапии;
3. Руководителей организаций помощи пациентам;
4. Работников сферы общественного питания.
5. Также сервис подойдёт всем людям, соблюдающим БГД по различным причинам.

Сервис будет использован для сбора данных при проведении научно-исследовательской части работы: сбор и оценка клинического анализа крови, серологии, генетического статуса, гистоморфологии, иммуногистохимии, уровней маркеров энтероцитарного повреждения, интерпретация результатов опросников, объективного и физикального обследований.

Проведенная НИР даст возможность для усовершенствования программы мониторинга и диагностического алгоритма целиакии, а также в дальнейшем создания математической модели и разработки прогностического калькулятора эффективности соблюдения БГД. Целевой аудиторией продуктов являются врачи-гастроэнтерологи как взрослого, так и педиатрического звеньев. Также данные продукты могут использоваться врачами других специальностей (терапевтами, ревматологами, эндокринологами и др.).

Проект и сама разработка направлены на специализированные медицинские учреждения, частные медицинские клиники, гастроэнтерологические отделения учреждений здравоохранения, организации помощи пациентам с целиакией.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Прямых аналогов в РФ, то есть цифровых технологий, целевой аудиторией которых являются пациенты с ГАЗ, нет. На российском рынке имеются продукты, касающиеся взаимодействия врача и пациента в рамках определенной клиники или направленные на систематизацию исследований и организацию пациентов (встроенная автоматическая оценка и хранение результатов обследований, рекомендации по их улучшению, чат с врачом), но

отсутствует целенаправленность на аудиторию с ГАЗ. Нет никаких помощников для подбора БГ-продукции, грамотного составления меню и др.

Имеется американский сайт Celiac Disease Foundation, целевой аудиторией которого являются пациенты с целиакией. На сайте представлены информация о целиакии, инструмент определения риска развития целиакии, раздел с разрешёнными продуктами, информация о клинических испытаниях и возможности участия в них.

Существуют иностранные приложения, решающие только несколько задач из предложенных нами:

1. Harry cow — приложение-поисковик безглютеновых продуктов питания и ресторанов с интерактивной картой, широким радиусом поиска, встроенными меню. Данное приложение функционирует в более чем 180 странах, что даёт возможность людям, соблюдающим БГД, правильно питаться в путешествиях. Стоимость приложения в App Store \$3.99.
2. Singlu10 — также поиск безглютеновых заведений. Меньший радиус поиска, чем у Harry cow и основная страна Испания. Его преимущество в сканере штрих-кода, с помощью которого можно узнать всю информацию о конкретном продукте и сохранить отсканированные продукты в избранном, если человек регулярно их покупает.

Существует также ряд похожих приложений: Find Me Gluten Free, The Gluten Free Scanner.

3. Tasty — кулинарное приложение для Android с множеством безглютеновых рецептов с пошаговым видео.

Новизна предлагаемых решений заключается в создании профильного телемедицинского сервиса для оптимизации взаимодействия врачей различных специальностей с пациентами с ГАЗ. Преимущества предлагаемого нами решения:

1. Удобный инструмент в работе врача для экономии времени (личный кабинет врача с карточками пациентов. Возможность оценки результатов дообследований без личного присутствия пациента);
2. Оптимальное взаимодействие врача и пациента (личный кабинет пациента, постоянная связь с врачом, контроль приверженности к терапии, помощь и разъяснение непонятных моментов; просмотр результатов обследований, возможность задать вопросы врачу в чате, онлайн-консультации);
3. Динамическое наблюдение за пациентом (ведение дневников самочувствия, питания, веса пациентом. Автоматическое составление наглядных графиков динамики различных показателей);
4. Информирование пациента (научная актуальная информация по проблеме (статьи, материалы), уведомления о новой информации);
5. Опросники для пациентов (уведомления о появлении новых опросников, доступных для заполнения);
6. Информация по принципам соблюдения БГД (какие продукты можно и нельзя, что такое скрытый глютен, загрязнение изначально безглютеновых продуктов следами глютена);
7. Рецепты безглютеновых блюд;
8. Составление индивидуального безглютенового меню с соблюдением необходимого калоража, количественного и процентного содержания белков, жиров, углеводов для пациента в зависимости от пола, возраста, характера труда и других факторов;
9. Ассортимент БГ-товаров на торговых прилавках супермаркетов с возможностью выбора маркета поблизости;

10. Карта со специализированными кафе и ресторанами с gluten-free меню, ссылка на сайт и меню данного заведения, отзывы посетителей, определение геопозиции, широкий радиус поиска данных мест, составление маршрута;
11. Ссылки на общественные организации помощи пациентам, анонс мероприятий школ для пациентов, онлайн-запись;
12. Возможность использования как на стационарном компьютере, так и с мобильного устройства.

В настоящее время отсутствуют унифицированные диагностические подходы и программы мониторинга пациентов с целиакией, в результате чего большинство случаев целиакии определяются поздно или остаются необнаруженными и возникают проблемы с ведением данных пациентов после верификации диагноза.

В литературе описаны исследования, направленные на изучение состояния СО тонкой кишки у пациентов с целиакией, с применением некоторых иммуногистохимических маркеров. Большинство работ демонстрируют более высокую диагностическую ценность данного метода по сравнению с классическим гистоморфологическим исследованием СО ДПК, а также взаимосвязь выявляемых проявлений иммунного ответа СО с серологическими показателями крови и инициацией БГД.

В рамках данного проекта предлагается оценить структуру и ультраструктуру СО ДПК с прицельной оценкой эпителиального барьера с помощью гистоморфометрии, ряда иммуногистохимических показателей (CD4Tx1, CD8+ TCRab+, CD8+ TCRγδ+, CD3+, M30, M65, Vax, Vcl-2), электронной микроскопии.

Электронная микроскопия по сравнению со световой дает возможность выявления ранних атрофических изменений, имеет важное значение для оценки эволюции регенерации ворсин. Имеются исследования, направленные на изучение связи между степенью атрофии СО, наблюдаемой при электронной микроскопии, и продолжительностью приёма глютена при глютеневой провокации [7]. Наше исследование направлено на изучение обратного процесса — изменения СО при инициации БГД.

Помимо этого, в исследовании предлагается рассмотреть возможность применения новых биомаркеров кишечной проницаемости (зонулина, I-FABP) в диагностике целиакии, а также как неинвазивный вариант оценки приверженности пациента к терапии, эффективности соблюдения БГД, определения и прогнозирования сроков восстановления слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК).

ЦЕЛЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОЕКТА

Создание телемедицинского информационно-консультативного сервиса, позволяющего оптимизировать взаимодействие «врач-пациент», ускорить сбор медицинских данных и повысить приверженность пациентов к терапии, для дальнейшего усовершенствования программы мониторинга и диагностического алгоритма при глютен-ассоциированных заболеваниях.

ЗАДАЧИ

Задачи первого этапа проекта:

1. Разработать телемедицинский сервис для оптимизации взаимодействия врачей и пациентов с ГАЗ.
2. Внедрить разработанный сервис в реальную клиническую практику.

3. С использованием онлайн ресурсов провести сбор медицинской информации и скрининг пациентов для дальнейшего исследования.
4. Определить социальные, клинические и лабораторно-инструментальные параметры исследуемой группы.
5. Выявить проблемы приверженности к БГД и определить сроки положительного клинического ответа у пациентов с ГАЗ.
6. Провести очные консультации отобранной группы пациентов и направить на серологический анализ крови (ИФА), эндоскопическое (ЭГДС), гистоморфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) обследования.
7. По результатам проведенных обследований оценить структуру и ультраструктуру слизистой оболочки (СО) двенадцатиперстной кишки (ДПК) и функциональное состояние эпителиального барьера в зависимости от клинической формы целиакии.
8. Определить взаимосвязь между уровнями маркеров кишечной проницаемости, сроками соблюдения и положительного ответа на БГД.

Результат работы:

1. Телемедицинский сервис для врачей и пациентов с ГАЗ.
2. Получены и проанализированы результаты ЭГДС пациентов 1 и 2 групп.
3. Выполнены гистоморфометрия, иммуногистохимия (CD4Tx1, CD8+ TCRab+, CD8+ TCRγδ+, CD3+, M30, M65, Вах, Vcl-2) пациентам 1 и 2 групп.
4. Определен уровень маркеров кишечной проницаемости (зонулина, I-FABP) в сыворотке крови 35 пациентам 1 группы и 20 пациентам 2 группы.
5. Выполнена электронная микроскопия биопсийного материала СО ДПК 25 пациентам основной группы.
6. Выполнен контроль объективных и физикальных обследований пациентам основной группы, контрольное заполнение опросников через 3 и 6 месяцев.
7. Проведен анализ проблем соблюдения и оценка комплаентности БГД у всех обследованных.
8. Определен уровень маркеров кишечной проницаемости в сыворотке крови 35 пациентам основной группы через 6 месяцев.

Задачи второго этапа проекта:

1. Усовершенствовать телемедицинский сервис с учетом потребностей пользователей.
2. Направить пациентов 1 и 2 групп на контрольные исследования (серологическое исследование крови, ЭГДС, гистоморфологическое исследование СО ДПК, ИГХ).
3. Инициировать обследование контрольной группы (клинические и объективные данные, серологическое исследование крови).
4. Оценить изменение структурных и функциональных параметров СО тонкой кишки на фоне соблюдения БГД в течении года у пациентов основной группы.
5. Анализ результатов. Статическая обработка данных.
6. На основании полученных данных усовершенствовать программу амбулаторного мониторинга при ГАЗ на примере больных целиакией.
7. Оптимизировать алгоритм диагностики целиакии с учетом выявленных структурных и функциональных изменений СО тонкой кишки.

Результат второго этапа:

1. Усовершенствованный телемедицинский сервис.
2. Усовершенствованная программа мониторинга.
3. Усовершенствованный диагностический алгоритм целиакии.
4. Тестовая математическая модель прогноза эффективности БГД.

ФОРМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

Создание телемедицинского сервиса.

1. Создание онлайн-сервиса.
2. Тестирование.
3. Создание мобильной версии.
4. Тестирование мобильной версии.
5. Подключение телемедицины (создание чата/возможность онлайн-консультаций).

Технические требования к телемедицинскому сервису:

1. Возможность использования как со стационарного компьютера, так и с мобильного устройства (мобильная версия).
2. Обновления 1 раз в полгода.
3. Дополнительное внедрение онлайн калькуляторов.
4. Онлайн и видео-консультации на базе сайта.
5. Оповещение всем пользователям с информацией о новом исследовании (содержание, условия участия).
6. Анонс мероприятий школ для пациентов, онлайн-запись на них.

Функционал на выходе:

1. Главная страница:
2. Раздел «О нас» (Информация о центре, создателях).
3. Раздел «Информация по ГАЗ» (взгляд врача; статьи, материалы)
4. Информация по принципам соблюдения БГД
5. Ассортимент БГ-продукции
6. Специализированные заведения с gluten-free меню
7. Раздел Контакты

Ключевые условия для функционирования телемедицинского сервиса:

1. Подключение к интернету.
2. Доступ к определению геолокации при поиске заведений.
3. Возможность подключения со звуком и видео.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования:

Группа взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом целиакии в возрасте от 18 до 65 лет, состоящая из 70 человек.

Группа 1 основная (N=50 человек) — пациенты с различными клиническими формами целиакии, не соблюдающие БГД.

Группа 2 (N=20 человек) — пациенты с различными клиническими формами целиакии, соблюдающие БГД до 1 года.

Группа контроля (N=20 человек) — пациенты с синдромом раздраженного кишечника.

Все пациенты будут набраны с амбулаторного гастроэнтерологического приёма Северо-Западного центра по лечению глютен-ассоциированных заболеваний на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса СЗГМУ им. И. И. Мечникова и с гастроэнтерологического отделения клиники им. Петра Ве-

ликого. У всех пациентов будут оцениваться особенности клинического течения и тяжесть основного заболевания, а также сопутствующие патологии.

Критерии включения:

1. Пациенты с подтвержденным диагнозом целиакии на основании клинических рекомендаций «Целиакия» 2020 года [8].
2. Пациенты от 18 до 65 лет.
3. Лица, подписавшие информированное согласие для пациентов.
4. Пациенты, согласные строго придерживаться БГД.

Критерии невключения:

1. Пациенты с инфекционными или воспалительными заболеваниями кишечника, антибиотико-ассоциированной диареей.
2. Пациенты с сопутствующими тяжелыми системными заболеваниями, включая сердечно-сосудистую, дыхательную и почечную недостаточность.
3. Пациенты с онкологическим заболеванием.
4. Пациенты, злоупотребляющие алкоголем, наркотическими веществами.
5. Женщины беременные или в период лактации.

Методы исследования:

Клинические:

1. Сбор жалоб, анамнеза, общий осмотр.
2. Опросники: краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни, краткий GSRS.

Лабораторные:

1. Клинический анализ крови (для диагностики анемии: оценка показателей эритроцитов, гемоглобина, гематокрита).
2. Биохимический анализ крови (железо, ферритин, общий билирубин, фракции билирубина).
3. Серологические исследования: IgA-антиглиадиновые антитела (IgA-AGA), АТ к тканевой трансглутаминазе 2 (ТТГ-2), АТ к эндомизию (ЕМА), АТ к дезаминированным пептидам глиадина (IgA и IgG), суммарные иммуноглобулины А (IgA) в сыворотке.
4. Генетическое HLA-типирование крови (HLA-DQ2 и HLA-DQ8) (если ранее пациенту не проводилось данное исследование).
5. Иммунологическое исследование крови (ИФА) на определение уровня зонулина, I-FABP.

Инструментальные:

1. ФГДС с биопсией слизистой оболочки ДПК.
2. Гистоморфологическое исследование биопсийного материала слизистой оболочки ДПК.
3. Иммуногистохимическое исследование (CD4Tx1, CD8+ TCRab+, CD8+ TCRγδ+, CD3+, маркер апоптоза M30, маркер общей гибели клеток M65, оценка экспрессии Вах, Vcl-2) биопсийного материала слизистой оболочки ДПК.
4. Трансмиссионная и растровая электронная микроскопия биопсийного материала слизистой оболочки ДПК.

ЭТАПЫ ПРОЕКТА

(схема проекта представлена на рисунке 1).

I Этап.

Отбор пациентов с целиакией и пациентов контрольной группы с амбулаторного гастроэнтерологического приёма и с гастроэнтерологического отделения клиники им. Петра Великого. Оценка клинической симптоматики, сбор анамнеза заболевания, анализ проводимых ранее обследований (заключения специалистов, ФГДС, УЗИ органов брюшной полости, гистоморфологическое исследование биоптата из двенадцатиперстной кишки).

Заполнение пациентами опросников:

1. Краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF).
2. Гастроэнтерологический опросник GSRS.

По итогам первичной консультации пациенты будут направлены на лабораторные исследования (при отсутствии таковых): клинический, биохимический анализы крови, серологические тесты, генетическое HLA-типирование крови.

Составление электронной базы в программе Word Exel и Statistica-10.

II Этап.

Рандомизация пациентов, включенных в исследование, в группы.

Проведение всем пациентам ЭГДС с биопсией слизистой оболочки ДПК из 6 точек для выполнения гистоморфометрического и иммуногистохимического исследований. Проведение гистоморфометрии, иммуногистохимии (CD4Tx1, CD8+ TCRab+, CD8+ TCRγδ+, CD3+, определение экспрессии M30, M65, Вах, Vcl-2).

Также всем 35 пациентам основной группы будет проводиться иммунологическое исследование крови на определение уровня зонулина, I-FABP.

Кроме того, 25 пациентам из основной группы будет выполнена электронная микроскопия биопсийного материала.

III Этап.

Всем пациентам основной группы будут проведены контрольные объективные и физические обследования через 3 месяца и 6 месяцев, контрольные лабораторно-инструментальные исследования через 1 год (ЭГДС, гистоморфологическое исследование, ИГХ, ИФА крови, серологические маркеры целиакии при исходно высоком уровне).

Контроль электронной микроскопии 25 пациентам из основной группы через 1 год.

В контрольных точках пациенты также будут заполнять опросники.

IV Этап.

Анализ проведенных исследований. Внесение в электронные базы результатов исследований. Статическая обработка данных, определение закономерностей, зависимостей. На основании полученных данных усовершенствовать программу амбулаторного мониторинга при ГАЗ на примере больных целиакией. Оптимизировать алгоритм диагностики целиакии с учетом выявленных структурных и функциональных изменений СО тонкой кишки.

V этап.

Создание математической модели прогноза эффективности БГД.



Рисунок 1 — Дизайн проекта

ФИНАНСОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРОЕКТА

Возможность финансирования от Фонда содействия инновациям в рамках программы «УМНИК».

Средства университета, направленные на проведение электронной микроскопии 25 пациентам основной группы и контроля электронной микроскопии через 1 год.

Таблица 1. — Проектная смета.

Вид работы	Цена, руб.		
Создание онлайн-сервиса	100 000		
Подключение телемедицины	50 000		
ИТОГО:	150 000		
Обслуживание сервиса	5000 рублей в месяц		
Исследование	Цена, руб.	Кратность	Стоимость на 1 пациента, руб.
ЭГДС	2600	2	5800
Гистологическое мультифокальное исследование биопсийного материала СО ДПК	6000	2	12000
Электронная микроскопия биопсийного материала СО ДПК	5000	2	10000
Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала СО ДПК	8000	2	16000
Определение уровня зонулина в сыворотке крови	5000	3	15000
Определение уровня I-FABP в сыворотке крови	5000	3	15000
При прохождении пациентом полного цикла обследований, общая себестоимость составит 73800 рублей на одного больного.			

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проект направлен на разработку телемедицинского информационно-консультативного сервиса, позволяющего оптимизировать взаимодействие «врач-пациент», ускорить сбор медицинских данных и повысить приверженность пациентов к терапии, для дальнейшего усовершенствования программы мониторинга и диагностического алгоритма при глютен-ассоциированных заболеваниях.

Проект и сама разработка направлены на специализированные медицинские учреждения, частные медицинские клиники, гастроэнтерологические отделения учреждений здравоохранения, организации помощи пациентам с целиакией.

Потребители продукта:

- Все пациенты с глютен-ассоциированными заболеваниями;
- Люди, соблюдающие БГД по различным причинам;
- Врачи различных специальностей амбулаторного и стационарного звеньев;
- Руководители организаций помощи пациентам;
- Работники сферы общественного питания.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Хавкин А.И., Ситкин С.И., Серкова М.Ю., Орешко Л.С., Лапинский И.В. Глютен-ассоциированные заболевания: современные представления о проблеме. Часть 1. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(6): 103–110. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-103-110.
2. Catassi C., Abu-Zakey M., Kriszad, Fasano A. Celiac disease among school-children in Egypt: results of a pilot study. 11 th International Symposium on celiac disease. Belfast, 2004. P. 70.
3. Lebowitz B., Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2021; 160: 63-75.
4. Elena F. Verdu, Detlef Schuppan, Co-factors, Microbes, and Immunogenetics in Celiac Disease to Guide Novel Approaches for Diagnosis and Treatment, *Gastroenterology*, Volume 161, Issue 5, 2021, Pages 1395-1411. e4, ISSN 0016-5085, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.016>.
5. Augustin MT, Kokkonen J, Karttunen TJ. Evidence for increased apoptosis of duodenal intraepithelial lymphocytes in cow's milk sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(3):352-8. PMID: 15735492; doi: 10.1097/01.MPG.0000151748.07469.BF.
6. Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Новиков А.А. и др. Роль неинвазивных маркеров повреждения энтероцитов и повышенной проницаемости в патогенезе целиакии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 68–75.
7. Magaudo L, Anastasi G, Arco A, Santoro G, Tedeschi A, Saccà MG, Magazzù G. Scanning electron microscopy of histological relapse after gluten-challenge in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand*. 1989 Jul;78(4):549-54.
8. Клинические рекомендации «Целиакия» 2020 год.

РАЗРАБОТКА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ С УЧЕТОМ СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

Организация: ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Проектная команда: Семенова Е.А.¹, Шостка А.Г.², Ефремова А.Ю.³

- 1. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса*
- 2. Ординатор 1-ого года обучения по специальности «Терапия» кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса*
- 3. Студентка 5 курса лечебного факультета*

ВВЕДЕНИЕ

В современном обществе глютен-ассоциированные заболевания (ГАЗ) являются одной из актуальных проблем не только здравоохранения, но и социально-экономической сферы. Распространенность данной группы заболеваний в мире широко варьирует в зависимости от формы и в среднем достигает 10%. Типичным представителем ГАЗ, поражающим около 1% мирового населения, является целиакия. Целиакия — это системное аутоиммунное заболевание, индуцированное нарушением толерантности к глютену и развивающееся у генетически предрасположенных лиц. В настоящее время целиакия не рассматривается как заболевание, поражающее исключительно тонкую кишку, так как в аутоиммунный процесс вовлекается множество органов и систем (эндокринная, костно-суставная, репродуктивная, гепатобилиарная, кожа и др.).

Хорошо изучено сочетание целиакии с другими аутоиммунными патологиями: сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом, нарушением репродуктивной функции у женщин. В тоже время количество работ, описывающих ассоциации целиакии с другими аутоиммунными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) значительно меньше. За последние годы исследователи обратили внимание на хронический гастрит как коморбидную патологию при целиакии. В настоящее время подтверждены данные о вовлечении в воспалительный процесс не только слизистой оболочки тонкой кишки, но и слизистой оболочки желудка.

Вне зависимости от этиологии, развитие хронического гастрита (ХГ) носит стадийный характер. Потеря желез слизистой оболочки (СО) желудка при атрофическом гастрите сменяется ростом новых незрелых железистых и эпителиальных элементов, которые свидетельствуют о кишечной метаплазии.

Согласно данным научной литературы, распространенность ХГ среди лиц с целиакией составляет 80%-97,8%. При целиакии описаны лимфоцитарный гастрит, хронический активный гастрит (ХАГ) и хронический неактивный гастрит (ХНГ). Лимфоцитарный гастрит характеризуется выраженной инфильтрацией поверхностного и ямочного эпителия, а также собственной пластинки Т-лимфоцитами (на 100 эпителиальных клеток фиксируется 30 и более лимфоцитов — в норме они не определяются), утолщенными складками, узелками и эрозиями; имеет характерную локализацию. По локализации воспалительный процесс может захватывать все отделы СО желудка — пангастрит (76 %) или иметь изолированную локализацию в дне — фундальный гастрит (18 %) и дистальном отделе — антральный га-

стрит (6 %). Среди причин лимфоцитарного гастрита рассматривают воздействие лекарств, глютена и атипичное воспаление на фоне инфицирования *H. pylori*. Доказана тесная связь лимфоцитарного гастрита и целиакии среди детской и взрослой популяции пациентов. Так согласно анализу проведенному В. Lebowhl, Р. Н. R. Green, R. М. Genta, частота лимфоцитарного гастрита в структуре ХГ у лиц с целиакией равна 7,3%, а без целиакии — 0,15%, что свидетельствует о его более высокой частоте встречаемости в популяции пациентов с целиакией. Также описана положительная корреляционная связь выраженности лимфоцитарной инфильтрации со степенью атрофии ворсинок в двенадцатиперстной кишке, в то время как с инфицированием *H. pylori* определялась отрицательная корреляция. На сегодняшний день неясно, является ли лимфоцитарный гастрит проявлением системного аутовоспалительного процесса в рамках целиакии или ассоциированным заболеванием. Клиническое значение лимфоцитарного гастрита неизвестно, также не существует признанной тактики ведения таких пациентов, кроме назначения безглютеновой диеты (БГД) при наличии целиакии.

Отмечается, что большинство лиц с целиакией имеют ХАГ или ХНГ вне зависимости от статуса *H. pylori*. БГД имеет меньшее влияние на ХАГ и ХНГ, причем это в значительной степени относится именно к ХНГ, не связанному с *H. pylori*. Этиологическая роль инфекции *Helicobacter pylori* (НР) в развитии острых и хронических гастритов доказана и общепризнана. Длительная персистенция НР в СО желудка влияет на функционирование иммунной системы и сопряжена с воспалительными изменениями — инфильтрацией нейтрофилами, Т- и В-лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами, стимуляцией провоспалительных цитокинов и развитием атрофических изменений слизистой вследствие активации апоптотических процессов. Основными мишенями для НР в СО желудка являются клеточные компоненты: эпителиоциты, нейроэндокринные клетки, лейкоциты, лимфоциты, взаимодействие которых приводит к качественной и количественной инфильтрации стромы СО, изменению секреторной функции желудка, нарушению клеточного цикла эпителиоцитов гастродуоденальной зоны. Система HLA является ведущей в определении фенотипа человека, отражающего предрасположенность к заболеваниям, а также индукции иммунного ответа. Взаимодействие иммунокомпетентных клеток, распознавание клеток, запуск и реализация иммунного ответа детерминированы набором генов системы главного комплекса гистосовместимости. При инвазии НР в СО желудка бактерия взаимодействует с эпителиоцитами посредством формирования связи между рецепторами бактерии и молекулами HLA-II класса на поверхности эпителиоцитов, в дальнейшем активируя их апоптоз и каскад иммунных реакций. Таким образом, развитие заболеваний гастродуоденальной зоны зависит от взаимодействия факторов патогенности и вирулентности определенного штамма НР, генетических особенностей макроорганизма и социоэкономических условий. При целиакии функциональная нестабильность клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета обусловлена экспрессией патологических вариантов генов системы HLA, носит однонаправленный характер и может способствовать длительной персистенции НР и клинической манифестации инфекции.

Другой формой хронического гастрита, рассматриваемого как ассоциированного с целиакией заболевания, является аутоиммунный гастрит (АИГ). Известно, что АИГ зачастую диагностируется на поздней стадии — стадии атрофических изменений СО желудка. «Золотым стандартом» диагностики в данном случае является проведение морфологического исследования. Однако ввиду наличия возможных противопоказаний к проведению эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), осложнений, высокой стоимости исследования, были созданы неинвазивные методики для обнаружения патологии желудка. В настоящее время в качестве серологической диагностики атрофических изменений СО широко применяются несколько маркеров: пепсиноген I, пепсиноген II и гастрин-17.

Не смотря на проводимые научные исследования, остаются неясными клинико-функциональные, морфологические, и другие особенности хронического гастрита (ХГ) при целиакии. Недостаточно данных о распространенности АИГ и влиянии БГД на его течение у больных целиакией. В немногочисленных работах, посвященных данной проблеме, авторы приходят к заключению, что соблюдение БГД на протяжении 1-2 лет значительно улучшает клиническое течение ХГ и оказывает положительное влияние на состояние СО желудка у больных целиакией. Кроме того, Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Кликунова К.А в статье 2021 года склоняются к мнению, что БГД может стать перспективным новым методом лечения АИГ и изучение данной проблемы требует дополнительных исследований в данной области.

Проведение научных исследований по скринингу ХГ среди больных целиакией и изучение влияния патогенетической терапии на его течение, позволит оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия и диспансерное наблюдение путем разработки персонализированного подхода к ведению данной группы пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка персонализированной программы мониторинга больных целиакией с учетом состояния слизистой оболочки желудка для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий и диспансерного наблюдения.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести клиническую оценку субъективного и объективного статуса пациентов с целиакией на различных сроках соблюдения БГД.
2. Провести морфологическую (по системе OLGA) и функциональную (серологические маркеры) оценку состояния слизистой оболочки желудка респондентов.
3. Оценить влияние БГД на функциональное и морфологическое состояние слизистой оболочки желудка.
4. Разработать и внедрить в клиническую практику алгоритм ведения пациентов с целиакией и различными вариантами хронического гастрита.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование планируется включить 100 пациентов с верифицированным диагнозом целиакии. На протяжении исследования запланированы следующие визиты пациента в клинику: визит исходного уровня (визит 1) для включения больного в исследование, проведения диагностических манипуляций и определения пациента в одну из групп исследования, повторный визит (визит 2) через 6 месяцев для контрольной оценки медикаментозной терапии, физикального обследования и заполнения опросников, визит контрольной оценки (заключительный визит) через 12 месяцев соблюдения безглютеновой диеты (визит 3) (рисунки 1).

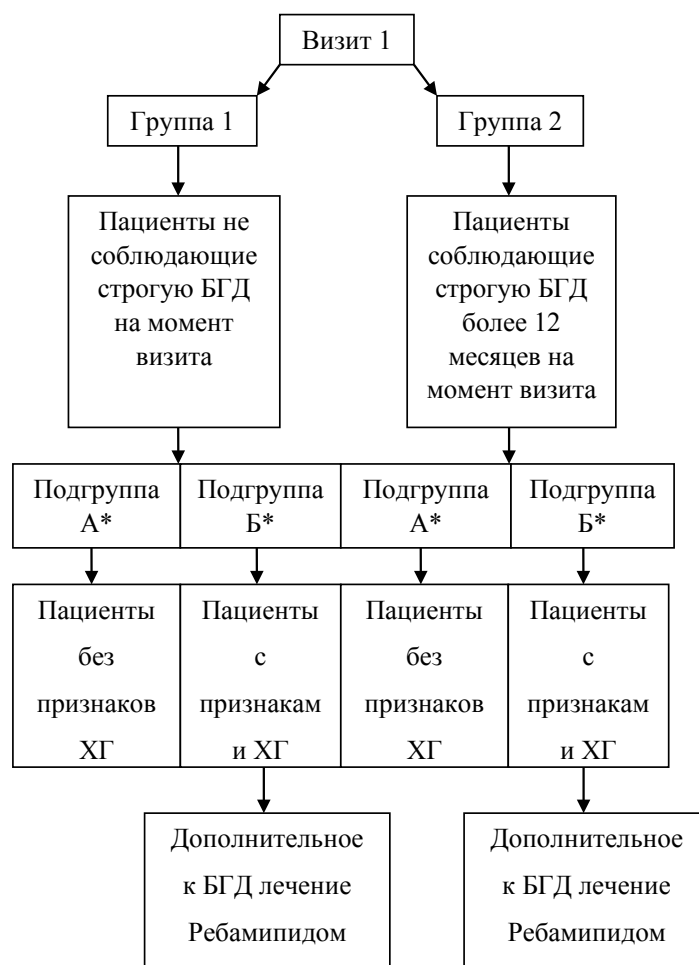


Рисунок 1 — Схема дизайна исследования.

* Разделение пациентов на подгруппы А и Б основываются на оценке морфологического и функционального состояния СО желудка.

По результатам визита 1 пациенты будут распределены на следующие группы: 1 группа — пациенты не соблюдающие строгую БГД (N-50 чел.); 2 группа — пациенты соблюдающие строгую БГД более 12 месяцев на момент визита (N-50 чел.). У всех пациентов будут оцениваться особенности клинического течения и тяжесть основного заболевания, сопутствующие патологии, а также уровень комплаентности к безглютеновой диете. Включенные в исследование пациенты пройдут лабораторно-инструментальное обследование, направленное на изучение морфологического и функционального состояния СО желудка, инфицированность *H.pylori*, а также гистоморфологические показатели СО ДПК. По результатам данного обследования в зависимости от наличия признаков ХГ, пациенты каждой группы будут разделены на подгруппы: подгруппа А- пациенты без признаков ХГ, подгруппа Б — пациенты с признаками ХГ, половине обследованных данной подгруппы будет назначено дополнительное к БГД лечение цитопротекторами (ребамипид 100мг по 1 таблетке 3 раза в день — 3 месяца). Наличие обсемененности *H.pylori* будет являться показанием для назначения эрадикационной терапии и критерием исключения для данного респондента. Для пациентов 1 группы с выявленными отклонения по данным функциональной серологии и гистоморфологического исследования, будут выполнены контрольные исследования на визите 2 (серологические маркеры) и визите 3

(серологические и морфологические маркеры). Для пациентов 2 группы, данные исследования будут проведены только для выборки подгруппы Б, которым будет назначен ребамипид.

Критерии включения:

1. Больные с подтвержденным диагнозом целиакии на основании;
2. Пациенты от 18 до 65 лет;
3. Лица, подписавшие информированное согласие для пациентов
4. Пациенты с высоким уровнем комплаентности к элиминационной терапии по результатам скрининга (индекс комплаентности более 75%).

Критерии невключения:

1. Больные с инфекционными или воспалительными заболеваниями кишечника, антибиотико-ассоциированной диареей, синдромом раздражённой кишки.
2. Сопутствующие тяжелые системные заболевания, включая сердечно-сосудистую, дыхательную и почечную недостаточность, тяжелую и среднетяжелую степень анемии.
3. Больные, получавшие лечение по поводу онкологического заболевания.
4. Пациенты регулярно принимающие нестероидные противовоспалительные средства и глюкокортикостероиды.
5. Положительные результаты на инфицированность *H.pylori* по данным скрининга.
6. Женщины беременные или в период лактации;

Методы исследования:

- Оценка клиничко-anamnestических данных
- Стандартизированные опросники: гастроинтестинальных жалоб пациента GSRS, краткий опросник ВОЗ для оценки Качества жизни WHOQOL-BREF, опрос на определение приверженности к безглютеновой диете и онлайн калькулятор приверженности к лечению.
- Лабораторные исследования: набор серологических биомаркеров функционального состояния слизистой оболочки желудка (Пепсиноген I, Пепсиноген II, гастрит-17), гистологическое исследование биопсийного материала с оценкой по системе OLGA, гистоморфологическое исследование биопсийного материала слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, определение антител IgG к *H.pylori* в крови и наличия признаков обсемененности *H.pylori* в биопсийном материале.
- Инструментальные исследования: эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с выполнением забора биопсийного материала СО желудка: 2 биоптата из тела, 2 — из антрального отдела, 1- из угла; СО ДПК: 2 биоптата из луковицы, 4 — из залуковичного отдела.

Используемые средства:

Карты историй болезни и амбулаторные карты. Оборудование для исследований:

- лабораторных — оборудование клинической, биохимической, патологоанатомической лаборатории; набор биомаркеров GastroPanel® фирмы «Биохит Ойй», Хельсинки, Финляндия.
- инструментальных.

Компьютер и вспомогательные программы, электронные калькуляторы:

- использование пакета программ SPSS 17.0 (SPSS Inc., США). Оценка типа распределения, применение статистических методов описания данных, оценка динамики параметров с использованием параметрических и непараметрических критериев, расчет доверительных интервалов для частотных показателей.
- онлайн калькулятор «Приверженность к лечению» www.prognoz-med.ru

СХЕМА РАБОТЫ

Первоначально для включения пациента в исследование исполнители проекта информируют пациента и получают информированное согласие (Таблица 1).

Таблица 1. — Схема и процедуры визитов.

Процедура	Подробное описание	Визит скрининга и Визит включения — 5-0 дн.	Визит 2 Повторный визит 6 мес	Визит 3 Заключительный визит 12 мес
Информирование пациента и получение информированного согласия		•		
Критерии включения/исключения		•		
Демографические данные	Дата рождения, пол, раса	•		
Анамнез заболевания	В т.ч. предшествующая терапия	•		
Физикальный осмотр	Документация, изменения	•	•	•
Краткий опросник ВОЗ для оценки Качества жизни WHOQOL-BREF		•	•	•
Анкеты для пациентов (стандартизированный опросник гастроинтестинальных жалоб пациента GSRS)		•	•	•
Оценка уровня комплаентности к терапии		•		
Лабораторные исследования	набор биомаркеров GastroPanel®	•	•*	•*
Оценка гистоморфологических показателей по OLGA		•		•*
Бактериоскопическая оценка НР статуса в биопсийном материале СО желудка		•		
Оценка гистоморфометрических параметров СО ДПК		•		•
ЭГДС		•		•
Распределение пациентов на группы		•		
Распределение пациентов на подгруппы		•		
Терапия цитопротекторами (Ребамипид) в зависимости от наличия признаков ХГ		•		
Общая оценка врача				•

Процедура	Подробное описание	Визит скрининга и Визит включения — 5-0 дн.	Визит 2 Повторный визит 6 мес	Визит 3 Заключительный визит 12 мес
Соблюдение пациентом предписанной диеты		•	•	•
Нежелательные явления				•
Досрочное исключение	Дата, причины (если применимо)			

Процедуры проводятся для пациентов только при наличии отклонений на визите 1.

Вторым этапом осуществляется оценка критериев включения и исключения, которые уже были перечислены выше. Верификация диагноза целиакия осуществляется согласно действующим клиническим рекомендациям по набору лабораторно-инструментальных методов: серологическая диагностика — появлением в сыворотке специфичных антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG), антитела к эндомизию (EMA), антитела к деамидированным пептидам глиадина (anti-DPG); генетическая диагностика — выявление наличия у пациента характерных аллелей HLA- DQ2/DQ8; гистоморфологическое исследование биопсийного материала СО ДПК с выполнением забором биопсийного материала при ЭГДС с его последующей оценкой по классификации Marsh. Для оценки комплаентности пациента будет использоваться онлайн калькулятор «Приверженность к лечению» (www.prognoz-med.ru), по данным которого можно определить приверженность к лекарственной терапии (способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении приема препаратов и применения медикаментов на протяжении неопределенно долгого времени), приверженность к медицинскому сопровождению (способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении периодического медицинского наблюдения и самоконтроля состояния здоровья на протяжении неопределенно долгого времени), приверженность к модификации образа жизни (способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении модификации режимов диеты и физических нагрузок и ограничению либо отказу от нежелательных привычек на протяжении неопределенно долгого времени), интегральная приверженность лечению (усредненный показатель, характеризующий способность пациента выполнять рекомендации врача в отношении модификации лекарственной терапии, медицинского сопровождения и модификации образа жизни). Для всех показателей приверженности уровень значений в интервале до 50% интерпретируют как «низкий», от 51% до 75% — как «средний», более 75% — как «высокий».

Для оценки клинико-anamnestических данных пациентов первоначально будет собрана демографическая информация, включающая в себя дату рождения, пол и расу.

Объективизация и оценка симптомов заболевания будет осуществляться с помощью анкетирования пациента по стандартизированному опроснику гастроинтестинальных жалоб пациента GSRS (Приложение 1), который предназначен для оценки выраженности гастроэнтерологических симптомов и содержит 15 вопросов о чаще всего встречающихся гастроэнтерологических симптомах. Ответы на вопросы (от 0 — «не беспокоит» до 7 — «очень сильный дискомфорт» баллов) пересчитываются в шкалы синдромов: диарейный синдром, диспепсический синдром, констипационный синдром (запор), синдром абдоминальной боли, рефлюксный синдром и общий показатель гастроэнтерологической симптоматики. По результатам анкетирования делается вывод какой(какие) из гастроэнтерологических синдромов более выражены — высокие значения соответствуют более выраженным сим-

птомам и более низкому качеству жизни. Оценка качества жизни будет проводиться с помощью краткого опросника ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF) (Приложение 2). Пациент отвечает на 26 вопросов, которые отвечают за 4 сферы (1 — физическая, 2 — психическая, 3 — окружающая, 4 — социальная). На каждый вопрос можно ответить по 5 балльной шкале, где 1 — это «вовсе нет», а 5 — «чрезмерно». Далее производится подсчет суммы баллов вопросов по каждой сфере и в зависимости от % набранного пациентом по каждой из них делается вывод о нарушении или отсутствие нарушений качества жизни.

При сборе анамнестических данных будут использоваться как карты историй болезни и амбулаторные карты, так и непосредственный опрос самого пациента, который будет включать подробный сбор данных о давности течения, диагностики и предшествующей терапии заболевания.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках проекта будут осуществляться с помощью теста GastroPanel (Biohit, Хельсинки, Финляндия), неинвазивного (ELISA) теста для «серологической биопсии» с целью диагностики антральной, фундальной или мультифокальной атрофии. Производится забор крови пациента натощак и в плазме крови определяется концентрация четырёх основных веществ. Первое вещество это Пепсиноген I — преимущественно синтезируется в теле желудка, его снижение будет указывать на наличие атрофии тела желудка и может рассматриваться, как потенциальное наличие у больного аутоиммунного гастрита. Второе вещество — Пепсиноген II, он вырабатывается как в теле, так и в антральном отделе желудка и является маркёром воспаления (происходит повышение его уровня), но в случае длительно существующего воспаления, как хеликобактерного, так и аутоиммунного, концентрация Пепсиноген II может снижаться. Гастрин-17 — синтезируется в антральном отделе желудка и его повышение может свидетельствовать о гипо/анацидности и напротив, его снижение происходит, если в антральном отделе желудка пациента существовало длительное воспаление и развилась атрофия. И четвёртое — это наличие антител к *H. pylori*, что соответствует наличию хеликобактерной инфекции. Забор венозной крови пациента производится после ночного голодания (приблизительно через 10 ч после последнего приема пищи), но не менее чем после 4 ч голодания, в одноразовые стерильные вакуумные пробирки для взятия крови для получения плазмы с К2ЭДТА или К3ЭДТА. Содержимое пробирок сразу же перемешивается переворачиванием их вниз-вверх 5-6 раз. Плазму отделяют центрифугированием. Далее с помощью автоматического анализатора ELISA проводится определение уровней биомаркеров.

Для проведения гистологического исследования биопсийного материала проводят ЭГДС (гибкие эндоскопы фирмы «Olympus» модели GIF-Q-160, Япония) с забором биообразцов слизистой оболочки желудка по следующей схеме: 2 биоптата из тела желудка, 2 — из антрального отдела, 1- из угла, далее весь полученный материал проходит гистологическую оценку по системе OLGA. Также биопсийный материал будет исследован на наличия обсеменения *H. pylori* методом бактериоскопии. В ней использован интегральный подход с оценкой гистологической выраженности атрофии в антральном отделе и теле желудка с определением баллов в каждом биоптате. Изучают 5 биоптатов, 2 биоптата из тела желудка, 2 — из антрального отдела, 1- из угла, оценивают по 10 правильно ориентированных желез. Отмечают, сколько из них атрофировано, после умножения на 10 определяют процент атрофированных желез. Проценты полученные для каждого биоптата складывают, а потом делят на два для тела и на три для антрального отдела. Получается средний процент атрофии. Переводят проценты в баллы, используя схему, согласно которой: нет атрофии 0% — 0

баллов; слабая атрофия до 30% — 1 балл; умеренная атрофия 31—60% — 2 балла; тяжелая атрофия больше 60% — 3 балла. Затем новые данные в баллах сопоставляют с разработанными таблицами, в результате чего получают оценку степени атрофии, т.е. стадии развития гастрита — от 0 до IV. Степень развития гастрита оценивают отдельно в тех же биоптатах по совокупной интенсивности лимфоплазмочитарной и лейкоцитарной инфильтрации в соответствии с визуально-аналоговой шкалой и также выражают в соответствии с таблицей ее оценки в градациях от 0 до IV.

Половине обследованных из подгруппы Б из 1 и 2 групп с выявленными признаками ХГ будет назначено дополнительное к БГД лечение цитопротекторами (ребамипид 100мг по 1 таблетке 3 раза в день — 3 месяца). Chitapanagux et al. исследовали эффективность применения ребамипида у пациентов с хроническим гастритом и симптомами диспепсии, которые были рефрактерны к терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП). Были получены следующие данные: у пациентов отмечалось снижение боли в эпигастрии на 75% и тяжести на 68%, чувства переполнения в животе на 65%, плохого аппетита на 61% и диареи на 58%. В отношении гистологической и эндоскопической картины также наблюдалась схожая картина: в ходе терапии ребамипидом отмечалось значимое снижение мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации СО тела и дна желудка.

Гистоморфологическое исследование биопсийного материала СО ДПК по следующей схеме: 2 биоптата из луковицы, 4 — из залуковичного отдела, далее весь полученный материал проходит гистологическую оценку по классификации Marsh. Marsh I (воспалительная) — структура слизистой оболочки не изменена, наблюдается лимфоцитарная инфильтрация подслизистой, увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов на верхушке ворсинок; Marsh II (лимфоцитарный энтерит) — гиперплазия крипт, укорочение ворсинок, увеличение числа митозов, изменение соотношение крипта/ворсинка меньше 1:3-1:5; Marsh III (деструкция) — атрофия ворсинок; Marsh IIIA — парциальная атрофия ворсинок, соотношение крипта/ворсинка меньше 1; Marsh IIIB — субтотальная атрофия ворсинок; Marsh IIIC — тотальная атрофия ворсинок, слизистая оболочка тонкой кишки напоминает слизистую оболочку толстой кишки («кишечник-труба»); Marsh IV (гипопластическая атрофия) — необратимая атрофия с резким истончением слизистой оболочки тонкой кишки.

Повторный визит (визит 2) через 6 месяцев, во время которой будут проведено определение серологических маркеров функциональных изменений слизистой оболочки желудка с помощью теста GastroPanel (Biohit, Хельсинки, Финляндия).

Заключительный этап исследования визит контрольной оценки — заключительный визит через 12 месяцев во время которого будут повторно проведено ЭГДС с забором биопсийного материала слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с его последующим гистологическим исследованием и оценкой по классификации Marsh. Определение серологических маркеров функциональных изменений слизистой оболочки желудка повторно будут осуществляться с помощью теста GastroPanel (Biohit, Хельсинки, Финляндия). По полученным результатам будет дана серологическая оценка изменений слизистой оболочки желудка на фоне соблюдения безглютеновой диеты, которая поможет усовершенствования лечебно-диагностических подходов у больных целиакией.

ФИНАНСОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРОЕКТА

Таблица 2 — Проектная смета

Исследование	Цена, руб.	Кратность	Стоимость на 1 пациента, руб.
GastroPanel (Biohit, Хельсинки, Финляндия)	4400	3* 1**	13200 4400
ЭГДС	2600	2* 1**	5800 2600
Гистологическое мультифокальное исследование гастробиоптата (5 фрагментов с оценкой по системе OLGA) с окраской на НР	6000	2* 1*	12000 6000

*- кратность процедур при наличии отклонений на визите 1; **- кратность процедур при референсных значениях на визите 1.

При прохождении пациентом полного цикла обследований, общая себестоимость составит 31000 руб. на одного больного. При прохождении полного обследования в рамках визита 1 и отсутствии отклонений, себестоимость на одного больного составит 13000 руб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целиакия является мультифакториальным заболеванием, характеризующимся полисистемными проявлениями и высокой частотой сочетанной патологии желудочно-кишечного тракта. Основным патогенетическим методом лечения больных является БГД, однако ее эффективность может быть недостаточной для купирования всех клинических симптомов, что требует дополнительного назначения фармакологической терапии. Зарубежные и отечественные исследования последних лет говорят о необходимости введения в гастроэнтерологическую практику новых усовершенствованных подходов к ведению пациентов с целиакией с учетом не только течения основного заболевания, но и сочетанной патологии. Показана высокая распространенность воспалительных изменений СО желудка среди больных целиакией, что необходимо учитывать при проведении лечебно-диагностических мероприятий у данной группы пациентов. Данные обстоятельства диктуют необходимость проведения исследований, направленных на оценку изменений СО желудка, разработку эффективных схем лечения и диспансеризации при сочетанном течении целиакии и хронического гастрита.

Результаты исследования «Разработка персонифицированной программы мониторинга пациентов с целиакией с учетом состояния слизистой оболочки желудка» помогут усовершенствовать лечебно-профилактический подход у больных целиакией на основании новых сведений о клинических особенностях сочетанного течения ХГ и целиакии, патоморфологических и функциональных изменениях СО желудка у больных целиакией на фоне диетотерапии и комбинированной фармакологической терапии.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Galli G., Purchiaroni F., Lahner E. et al. Time trend occurrence of duodenal intraepithelial lymphocytosis and celiac disease in an open access endoscopic population. United European Gastroenterol J. 2017 Oct; 5 (6):811-818. doi: 10.1177/2050640616680971.

2. Gabrieli D, Ciccone F, Capannolo A. et al. Subtypes of chronic gastritis in patients with celiac disease before and after gluten-free diet. *United European Gastroenterol J.* 2017 Oct; 5 (6):805-810. doi: 10.1177/2050640616684698.
3. Marsilio I, Maddalo G, Ghisa M. et al. The coeliac stomach: A review of the literature. *Dig Liver Dis.* 2020 Jun; 52(6):615-624. doi: 10.1016/j.dld.2020.03.010.
4. Leibold B., Green P.H., Genta R.M. The coeliac stomach: gastritis in patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:180–7. doi: 10.1111 / apt.13249.
5. Sharma N., Bhatia S., Chunduri V. et al. Pathogenesis of Celiac Disease and Other Gluten Related Disorders in Wheat and Strategies for Mitigating Them. *Front Nutr.* 2020 Feb 7; 7:6. doi: 10.3389/fnut.2020.00006.
6. Zingone F., Marsilio I., Fassan M. et al. Duodenal Histological Findings and Risk of Coeliac Disease in Subjects with Autoimmune Atrophic Gastritis: A Retrospective Evaluation. *Digestion.* 2021;102(4):615-621. doi: 10.1159/000510354.
7. Chitapanarux T., Praisontarangkul O., Lertprasertsuke N. An open-labeled study of rebamipide treatment in chronic gastritis patients with dyspeptic symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Dig Dis Sci.* 2008; 53(11):2896-903.
8. DOI: 10.1007/s10620-008-0255-5
9. Орешко Л. С., Балагаева М. С. Особенности инфекции *Helicobacter pylori* у больных целиакией. *Вестник СПбГМА им.И.И. Мечникова.* 2006; 11(4):9-15.
10. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О. и др. Этиология хронического гастрита у детей с целиакией. *Вопросы детской диетологии.* 2020; 18 (5):5–12. doi: 10.20953/1727-5784-2020-5-5-12.
11. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Кликунова К.А. и др. Перспективы безглютеновой диеты для лечения аутоиммунного гастрита. *Вопросы диетологии.* 2021; 11 (3): 5–12. doi: 10.20953/2224-5448-2021-3-5-12.
12. Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Ревнова М.О. и др. Желудок как орган-мишень целиакии. *Педиатр.* 2018; 9 (4): 64–72. doi: 10.17816/PED9464-72.
13. Диссертация: Особенности хронического гастрита у детей с целиакией. Шаповалова Н.С. 2021г.
14. Диссертация: Клинико-морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита. Лосик Е.А. 2018г.
15. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Вопросы детской диетологии.* 2020; 18(2):53–60. doi: 10.20953/1727-5784-2020-2-53-60
16. Принципы и методы исследования качества жизни в медицине: учебное пособие для врачей-специалистов военно-медицинских организаций. С.В. Бондарчук, Т.И. Ионова, В.И. Один, А.С. Поляков, А.В. Ковалев, В.В. Тыренко. Под ред. В.В. Тыренко — СПб.: ВМедА, 2020.– 102 с.

БИОКЕРАМИЧЕСКИЙ ИМПЛАНТАТ ДЛЯ ВОЗМЕЩЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ

Организация: «НИИ НДХИТ», НИТУ Мисис

**Проектная команда: Семенова Ж.Б.¹, Сенатов Ф.С.², Салимон А.И.³,
Маршинцев А.В.⁴, Островский С.Д.⁵, Плахотнюк Е.Д.⁶, Сизикова В.А.⁷**

- 1. Руководитель отдела Нейрохирургии и Нейротравмы НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии*
- 2. Директор НОЦ Биомедицинской инженерии НИТУ МИСИС*
- 3. Заведующий кафедрой Физической химии НИТУ МИСИС*
- 4. Детский нейрохирург, Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии*
- 5. Обладатель гранта на реализацию проекта, инженер научного проекта НОЦ Биомедицинской инженерии НИТУ МИСИС*
- 6. Инженер научного проекта НОЦ Биомедицинской инженерии НИТУ МИСИС*
- 7. Студентка 4 курса бакалавриата НИТУ МИСИС.*

ВВЕДЕНИЕ

В рамках проекта планируется создание и внедрение на рынок медицинского изделия — индивидуального имплантата свода черепа, который может быть использован для краниопластики (хирургическая процедура, выполняемая для восстановления дефекта черепа после предыдущей операции).

Химический состав (на 70% повторяющий состав человеческой кости) в сочетании с повышенной взаимосвязанной пористостью играют решающую роль в процессе остеоинтеграции за счет процесса быстрого заселения клетками человека биокерамического материала внутри организма и активации необходимых биологических стимулов с целью содействия регенерации костной ткани и неоваскуляризации имплантата (врастание в них сосудов).

Данный продукт (костный имплантат) показан для реконструкции крупных и сложных дефектов черепа, которые показаны при декомпрессивной трепанации черепа, переломах, вызванных травмой, резекции опухоли, инфекции или отказ от ранее применяемого материала.

В качестве пациентов, которым показан имплантат, выступают преимущественно дети, получившие черепно-мозговые травмы и нуждающиеся в замене части черепной коробки. Имплантат особенно актуален для применения у детей, когда применение обычных пластин из металлических сплавов вынуждает делать замену по причине роста черепной коробки во время взросления. При применении предлагаемого изделия эта необходимость отпадает.

На рынке России сегодня существует лишь один зарубежный аналог медицинское изделие CustomBone от компании FinCeramica. Оно поставляется из Италии, стоимость изделия на момент подачи заявки свыше 3 миллионов рублей. Локализация позволит снизить стоимость для пациентов в разы, а близость производственной площадки сократит сроки изготовления, что особенно актуально для пациентов с черепно-мозговыми травмами. В связи с санкциями производство имплантата в России, единственный выход для осуществления качественной медицинской помощи.

Так как материалом имплантата является биокерамика, которая по своей структуре и своему химическому составу приближена к кости человека, спустя определённое время после имплантации, кость будет интегрирована в имплантат, будет осуществлено прорастание сосудов вглубь имплантата.

В настоящее время реконструкция крупных и сложных костных дефектов черепа уже не считается сугубо эстетическим вопросом. Помимо эстетики необходимо также учитывать и другие побочные эффекты, связанные с работой нашего организма. Подбор материала и техники, учитывая их специфические преимущества и недостатки, имеет решающее значение для достижения хорошего функционального исхода и избегания нежелательных явлений.

До сих пор материалом золотого стандарта, используемым для реконструкции черепа, остается аутологичная кость пациента. Однако она имеет ряд ограничений в краниопластики. Так, например, необходима сложная процедура консервации материала, наличие инфекций в объеме кости, недостаточность в количестве материала, которого может не хватить для исправления крупных и сложных дефектов.

Для реконструкции черепного свода было разработано несколько гетерологичных материалов. Основным недостатком в применении металлических и полимерных материалов является наличие артефактов при диагностике МРТ. Гетерологичные имплантаты, по сравнению с аутологичными костями, менее склонны к резорбции и преодолевают потребность в сохранении лоскута черепа.

Какая часть проблемы может быть решена:

Для этих целей создаётся пористая структура биокерамического имплантата, который обладает химической и морфологической структурой, сходной с минеральным компонентом человеческой кости. Это усиливает остеоинтеграцию за счет миграции и адгезии клеток-предшественников, что облегчает остеопроводимость и приводит к синтезу нового костного матрикса и регенерации тканей. Это также исключает проблему с наличием артефактов при МРТ диагностике. К тому же изготавливается индивидуализированный имплантат, что избегает проблемы недостатка материала для возмещения дефекта.

Помимо этого, пористая структура и гидрофильная поверхность позволяют использовать локорегионарные антибиотики, когда хирург считает их клинически необходимыми.

Таким образом, помимо эстетического результата у пациентов и возможностью проводить постоперационную диагностику МРТ, наш высоко биосовместимый материал, способен показать значительное снижение заболеваемости послеоперационными инфекциями, чем другие имплантаты.

«Держатель» проблемы, его мотивации и возможности решения проблемы с использованием продукции:

Согласно статистике, в Российской Федерации каждый год регистрируют около 600 тысяч людей с черепно-мозговыми травмами (ЧМТ), при этом отмечается ежегодное увеличение ЧМТ на 2%. Около 30% случаев из них дети. В среднем распространенность составляет 4 случая на 1000 населения.

По данным официального дистрибьютера индивидуализированного имплантата CustomBone ООО «НЕЙРОПРОДЖЕКТ» (127486, г. Москва, Коровинское шоссе 10, стр. 2, офис 101, подъезд 1), за 2021 год было проведено 16 операций с данным имплантатом.

Согласно оценкам привлеченных экспертов, данная цифра может быть увеличена до 100 операций в год за счёт снижения стоимости и оптимизирования механических параметров.

В рамках данного проекта будет осуществлена модификация зарубежного аналога, взятого как прототип у компании FinCeramica

[<https://patentimages.storage.googleapis.com/f4/24/09/cec161fb22f3f7/WO2005094730A1.pdf>]. Собственная разработка будет запатентована согласно законодательству Российской Федерации.

Индивидуализированный имплантат CustomBone давно применяется в клинической практике и известен в научных кругах. На сегодняшний момент имеются исследования по применению аналога в течение 25 лет (с 1997 года). При этом первый кейс по использованию CustomBone в России датируется 2014 годом. За 2021 год в России было установлено 16 имплантатов CustomBone, исключительно детям. Данные о безопасности индивидуальных имплантатов из гидроксипатита CustomBone были опубликованы в обзоре пациентов, получавших лечение во всем мире с ноября 2007 года по декабрь 2010 года. В общей сложности из 1549 рассмотренных пациентов было зарегистрировано семьдесят два (4,5%) послеоперационных неблагоприятных события, которые имеют причину, не связанную с самим материалом.

Наша команда обладает высокой компетентностью по созданию биокерамических композиций, в том числе по осуществлению всей технологической линейки, которая обеспечивает технические характеристики имплантатов:

- Биосовместимость (свойство имплантата интегрироваться в живые ткани, при этом не вызывая патологических процессов в них);
- Наличие макропоростей и микропоростей в биокерамическом имплантате (должны иметь поры для роста кровеносных сосудов. Пористые характеристики: диаметр поры, распределение пор по размерам, объем пор, площадь поверхности, гидрофобность и гидрофильность пор);
- Соответствие биомеханике кости;
- Высокая адаптивность под индивидуализацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многолетний опыт практикующих хирургов из Научно-исследовательского института неотложной детской хирургии и травматологии под руководством Семеновой Жанны Борисовны — руководителя отдела Нейрохирургии и нейротравмы — позволил определить ключевую потребность в материалах для хирургии костных дефектов.

Благодаря совместной работе в проекте создаётся биокерамическое медицинское изделие, показанное при декомпрессивной трепанации черепа, переломах, вызванных травмой, резекции опухоли, инфекции или отказ от ранее применяемого материала.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫМИ ТРАНКВИЛИЗАТОРАМИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ НА ОСНОВЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ, ФАРМАКОМЕТАБОЛОМНЫХ И ФАРМАКОТРАНСКРИПТОМНЫХ БИОМАРКЕРОВ

**Организация: ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии ДЗМ»,
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России**

Проектная команда: Скрыбин В.Ю.¹, Брюн Е.А.², Сычев Д.А.³, Застрожин М.С.⁴

1. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры наркологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий клиническим филиалом ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ»

2. Доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-нарколог Минздрава РФ, президент ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», зав. кафедрой наркологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

3. Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

4. Доктор медицинских наук, доцент кафедры наркологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий генетической лабораторией ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ»

ВВЕДЕНИЕ

Как показывают недавно опубликованные в России и за рубежом эпидемиологические и социологические исследования, на сегодняшний день проблема злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости сохраняет свою актуальность (Кошкина Е.А. и др., 2016; 2019). По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время алкоголь употребляют 2,3 миллиарда человек (World Health Organization, 2018). По данным исследования «Глобальное бремя болезней» (Global Burden of Disease, GBD) за 2017 год, проведённого Институтом по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья (ИНМЕ) при Вашингтонском университете, употребление алкоголя находится на четвёртом месте из всех факторов риска преждевременной смертности и инвалидности среди мужчин в мире (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2017).

Синдром отмены алкоголя представляет собой состояние, при котором пациенты, имеющие сформированный синдром зависимости от алкоголя, чаще всего обращаются к специалистам за помощью (Иващенко Д.В. и др., 2016). Бензодиазепиновые транквилизаторы применяются для лечения больных с синдромом отмены алкоголя. Однако, несмотря на высокую частоту применения в клинической практике, подбор их дозировок чаще всего носит эмпирический характер. При этом нередко наблюдается отсутствие терапевтического эффекта на фоне применения возрастающих дозировок бензодиазепиновых транквилизаторов. Перекрёстная толерантность к алкоголю и бензодиазепинам зачастую является причиной применения последних в высоких дозах (так, у 10-30% пациентов отмечается синдром отмены алкоголя, резистентный к лечению), что увеличивает риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). У пациентов, резистентных к бензодиазепинам при их назначении в терапевтических дозах, развиваются тяжёлые формы синдрома отмены алкоголя. Частота их возникновения неизвестна, но установлено, что у таких пациентов чаще возникает необходимость в проведении искусственной вентиляции лёгких, увеличивается

продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также увеличивается риск развития нозокомиальных инфекций. В то же время, применение у этой когорты пациентов бензодиазепинов в дозировках, превышающих среднетерапевтические, может быть сопряжено с возникновением НЛР. Плохая переносимость, как и недостаточная эффективность, приводит к некомплаентности и прерыванию лечебного курса пациентами.

Вследствие этого, в настоящее время в отечественной клинической практике существует проблема: несмотря на то, что диазепам является удобным для применения в препарате, который назначается большому количеству пациентов, его применение осуществляется эмпирически, без использования персонализированного подхода, не установлены также прогностические критерии эффективности и безопасности терапии.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Цель проекта заключалась в поиске и валидации фармакогеномных, фармакометаболомных и фармакотранскриптомных биомаркеров, использование которых позволило бы снизить риск возникновения НЛР и повысить эффективность лечения пациентов с синдромом отмены алкоголя.

Исследование проводилось на 200 пациентах с алкогольной зависимостью и установленным диагнозом синдрома отмены алкоголя, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ». Эффективность и безопасность проводимой терапии диазепамом оценивались с помощью международных валидизированных психометрических шкал: международной шкалы оценки тяжести состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследования зависимостей (CIWA-Ar), шкалы оценки побочного действия UKU, шкал тревоги Цунга и Кови, шкалы депрессии и тревоги Бека и Гамильтона. Определение полиморфных вариантов генов CYP3A4*22 (C>T intron 6, rs35599367), CYP3A5*3 (6986A>G, rs776746), CYP2C19*2 (681G>A, rs4244285), CYP2C19*3 (636 G>A, rs4986893) и CYP2C19*17 (-806C>T, rs12248560) осуществлялось с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. В рамках фармакометаболомной части исследования, определение активности изофермента CYP3A4, участвующего в метаболизме диазепама, осуществлялось по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола (метаболическое отношение 6β-гидрокортизол / кортизол), поскольку 6-β-гидрокортизол образуется только под влиянием CYP3A4. Данное исследование выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Анализ плазменных уровней специфичной фракции микроРНК miR-27b использовался для разработки фармакотранскриптомных биомаркеров.

По результатам исследования было установлено, что эффективность терапии диазепамом у пациентов зависит от полиморфизма генов CYP2C19 (динамика баллов по шкале CIWA-Ar по полиморфизму 681G>A (rs4244285): (GG) -9,00 [-10,75; -7,00], (GA+AA) -12,00 [-13,00; -12,00], p< 0,001; динамика баллов по шкале CIWA-Ar по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560): (CC) -11,00 [-12,00; -9,00], (CT + TT) -7,00 [-8,00; -5,00], p< 0,001), CYP3A4 (динамика баллов по шкале CIWA-Ar по полиморфному маркеру C>T intron 6 (rs35599367): (CC) -9,0 [-12,00; -7,00], (CT+TT) -13,0 [-14,25; -12,75], p< 0,001) и CYP3A5 (динамика баллов по шкале CIWA-Ar по полиморфному маркеру 6986A>G (rs776746): (GG) -9,00 [-12,00; -7,00], (AG) -12,50 [-13,50; -11,50], p= 0,043). Аналогичным образом было показано, что безопасность терапии диазепамом зависит от полиморфизма генов CYP2C19 (динамика баллов по шкале UKU по полиморфизму 681G>A (rs4244285): (GG) 7,00 [6,00; 8,00], (GA+AA) 10,00 [9,00; 10,00], p< 0,001; динамика баллов по шкале UKU по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560): (CC) 8,00 [7,00; 9,00], (CT+TT) 6,00 [6,00;

8,00], $p < 0,001$) и CYP3A4 (динамика баллов по шкале UKU по полиморфному маркеру C>T intron 6 (rs35599367): (CC) 8,00 [6,00; 9,00], (CT+TT) 10,00 [9,50; 12,00], $p=0,003$).

Установлено, что чем выше активность изофермента CYP3A4 (оценённая по отношению концентрации 6-бетигидрокортизол / кортизол в моче), тем выше безопасность психофармакотерапии диазепамом у пациентов с СОА, что требует назначения пациентам с низкой активностью CYP3A4 более низких доз диазепама или применения лекарств, не метаболизирующихся изоферментом CYP3A4. Выявлено отсутствие статистически значимой корреляционной связи между значениями показателя плазменной концентрации микро-РНК miR-27b с показателями эффективности и безопасности терапии диазепамом, а также с фармакокинетическими параметрами, что свидетельствует о нецелесообразности использования этого маркера в качестве предиктора эффективности и безопасности проводимой терапии.

Таким образом, по результатам исследования показано, что пациентам, проходящим стационарное лечение и получающим в качестве терапии диазепам, целесообразно выполнение фармакогенетического тестирования с целью выявления генотипов: GA и AA по полиморфному маркеру 681G>A (rs4244285) гена CYP2C19; CT и TT по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560) гена CYP2C19; CT и TT по полиморфному маркеру C>T intron 6 (rs35599367) гена CYP3A4; а также AG по полиморфному маркеру 6986A>G (rs776746) гена CYP3A5, что позволит повысить эффективность и безопасность фармакотерапии и в случае необходимости проводить её коррекцию. По этой же причине при назначении диазепама рекомендуется проводить оценку активности изофермента CYP3A4 с помощью кортизолового теста. Не рекомендуется использовать определение уровня плазменной концентрации микро-РНК miR-27b в качестве отдельного маркера для прогнозирования эффективности терапии и риска развития НЛР.

Результаты проекта позволяют осуществлять персонализацию подбора эффективной и безопасной дозы бензодиазепиновых транквилизаторов на основе различных современных омиксных биомаркеров.

По теме исследования опубликовано 15 работ в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК, в том числе — шесть англоязычных статей в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Данный проект направлен на реализацию Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации, утверждённой Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» в части «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов».

ЭКЗОСОМЫ — НОВЫЙ ИСТОЧНИК МАРКЕРОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Организация: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Проектная команда: Скрябин Г.О.¹, Чевкина Е.М., Комельков А.В., Еникеев А.Д.,
Галецкий С.А., Денисова Д.Д., Беляева А.А.**

1. Аспирант 3-го года

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Неуклонно растущий интерес международного исследовательского сообщества к экстраклеточным везикулам (ЭКВ) обусловлен как принципиальной значимостью этих структур в межклеточном биоинформационном обмене (включая локальную и дистанционную передачу молекул между органами и тканями), так и все более очевидной их ролью в развитии различного рода физиологических и патологических процессов. За последние годы накоплен огромный пул данных, свидетельствующих об участии ЭКВ, и прежде всего экзосом, в канцерогенезе и опухолевой прогрессии [1–3]. Экзосомы являются самыми малыми, наноразмерными (средний размер 30-150 нм) представителями ЭКВ, гетерогенного класса секретлируемых везикул, окруженных липидным биослоем (мембраной) и содержащих практически все типы биоактивных молекул, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты, в том числе кодирующие и регуляторные РНК различных классов. Основным отличием экзосом от других ЭКВ является тип их происхождения — формирование внутри системы эндосомального трафика, при котором в процессе созревания ранних эндосом образуются (путем инвагинации эндосомальной мембраны) и накапливаются интралюменальные везикулы, что приводит к формированию мультивезикулярных эндосом, которые впоследствии могут сливаться с плазматической мембраной, обеспечивая высвобождение экзосом в межклеточное пространство [4,5]. ЭКВ, секретлируемые клетками, обнаруживаются во всех биологических жидкостях и специфически взаимодействуют с клетками-реципиентами, непосредственно передавая содержащиеся в них биомолекулы, либо взаимодействуя с плазматической мембраной по принципу «лиганд-рецептор», что в любом случае приводит к изменению эпигенетической регуляции экспрессии генов и модуляции внутриклеточной сигнализации в акцептирующих клетках.

Важнейшая роль ЭКВ, и прежде всего экзосом в малигнизации клеток, многочисленные подтверждения их участия во всех процессах, связанных с патогенезом злокачественных новообразований и опухолевой прогрессией [6,7], а также усиленная секреция экзосом злокачественно трансформированными клетками в сочетании со сходством молекулярных портретов клеток-продуцентов с молекулярным «карго» производимых ими экзосом [8,9], привели к активно развивающемуся направлению экспериментальной онкологии, связанному с разработкой молекулярных маркеров в составе ЭКВ (прежде всего, экзосом) для неинвазивной жидкостной диагностики злокачественных новообразований, а также маркеров для оценки прогноза течения заболевания, предсказания ответа на хими- и таргетную терапию и пр. [10]. Такими маркерами могут быть, в частности, микроРНК, малые регуляторные РНК, состав которых отражает эпигенетические изменения в трансформированных

клетках, что вызывает огромный интерес к этому типу молекул в контексте поиска диагностических, прогностических, предиктивных и других онкомаркеров [11].

В настоящее время предполагается, что биомолекулы в составе ЭКВ имеют целый ряд преимуществ в качестве маркеров злокачественных опухолей как по сравнению с тканевыми, так и с серологическими маркерами, в том числе со свободно циркулирующими внеклеточными нуклеиновыми кислотами. К таким преимуществам относится прежде всего большая чувствительность, поскольку в отличие от тканевых маркеров, представленных в отдельных (иногда единичных) клонах гетерогенной опухолевой популяции, ЭКВ, присутствующие в биологических жидкостях, продуцируются всеми клетками первичной опухоли, диссеминирующими клетками, клетками микроокружения, вторичного роста и пр. По сравнению со свободно циркулирующими молекулами, молекулы в составе ЭКВ отличаются прежде всего большей стабильностью. Так, время жизни свободной РНК в биологических жидкостях крайне мало (порядка 15 сек в крови по некоторым данным [12]), в то время как в ЭКВ, мембрана которых защищает их от деградации, оно может достигать часов и даже дней [13,14]. Помимо этого, содержание ряда молекул, в том числе различных классов РНК, в ЭКВ существенно выше, чем в свободном состоянии в биологических жидкостях. Так, одной из проблем использования свободно циркулирующих нуклеиновых кислот в жидкостной диагностике является их крайне низкая концентрация в плазме крови. В то же время содержание таких молекул в экзосомах из плазмы и сыворотки может быть в 3-4 раза выше по сравнению с фракцией свободно циркулирующих РНК тех же жидкостей, как это было показано для микроРНК [15]. Наконец, еще одним важнейшим преимуществом биомолекул в составе ЭКВ является тот факт, что состав молекулярного «карго» этих везикул является результатом строго регулируемой клетками селекции и «целенаправленной» загрузки, в то время как присутствие свободно циркулирующих молекул может быть неспецифичным и отражать результаты различных форм гибели клеток.

ЭКВ, в частности, экзосомы, содержат высокую концентрацию РНК различных классов, и в особенности микроРНК. Учитывая тот факт, что клетки злокачественных опухолей секретируют экзосомы в среднем на порядок больше, чем нормальные клетки аналогичного происхождения, считается, что экзосомы могут быть более информативным источником опухоль-ассоциированных микроРНК [16,17]. Хотя абсолютное содержание молекул этого класса в экзосомах и их доля в общем пуле экзосомальных РНК, по-видимому, сильно варьирует, микроРНК высоко представлены в экзосомах, составляя по разным данным от 35 до 76% транскриптома малых РНК в зависимости от клеток-продуцентов.

В связи со всем сказанным выше поиск маркеров онкозаболеваний на основе молекул в составе экзосом, в том числе маркеров микроРНК, является одним из наиболее актуальных и стремительно развивающихся направлений в экспериментальной онкологии [18]. Особенно актуальным является поиск маркеров для ранней диагностики тех форм злокачественных опухолей, которые на ранних стадиях протекают бессимптомно и в настоящее время диагностируются в подавляющем большинстве случаев на поздних стадиях заболевания. К таким заболеваниям относятся прежде всего рак яичника 75% случаев которого диагностируются на III-IV стадиях заболевания, а также ряд других онкопатологий, включая рак желудка и некоторые другие. Указанная проблема наряду с отсутствием высокоэффективных маркеров, позволяющих осуществлять раннюю диагностику, является основным фактором, лимитирующим эффективность противоопухолевой терапии, и одной из основных причин высокой смертности пациентов. Жидкостная биопсия, используемая для получения биологических жидкостей и выделения ЭКВ, является неинвазивной процедурой и может применяться при проведении профилактических обследований у лиц, находящихся в группах риска, а также у пациентов с доброкачественными заболеваниями и здоровых людей.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЙ

Важно подчеркнуть, что несмотря на высокую актуальность и стремительное развитие исследований в данной области, в настоящее время новые технологии на основе экзосом не нашли широкого применения в клинической практике, в том числе в диагностике и терапии злокачественных опухолей, что связано с рядом до сих пор нерешенных проблем фундаментального и прикладного характера.

Среди них важнейшими проблемами остаются вопросы биогенеза ЭКВ, их классификации, дифференциации ЭКВ различных классов, а также целый ряд методических проблем, связанных с селективным выделением этих структур и анализом их молекулярного состава. В частности, до сих пор отсутствуют методы, которые бы позволяли выделять в полном объеме ЭКВ из биологических жидкостей без контаминации частицами со сходными размерами, плотностью и другими физическо-химическими характеристиками, и которые также высоко представлены в жидкостях организма. К таким структурам относятся липопротеиновые комплексы различной плотности, крупные рибо- и нулеопротины, и др. Отсутствие «золотых стандартов» выделения ЭКВ и анализа их молекулярного состава, а также ряд других методических проблем приводят к большому разнообразию данных и низкой схожимости результатов, полученных в независимых исследованиях. В этой связи был создан международный консорциум ISEV (International Society for Extracellular Vesicles), основной задачей которого является стандартизация исследований в данной области и выработка рекомендаций по изучению ЭКВ. Эта организация ежегодно обновляет требования к методам выделения ЭКВ, методам их качественного и количественного анализа, критерии для валидации препаратов ЭКВ, а также новые аспекты классификации везикул [19].

Один из наиболее актуальных нерешенных вопросов прикладного аспекта изучения экзосом, в частности, скрининга экзосомальных маркеров злокачественных опухолей, связан с отсутствием на сегодняшний день методической возможности идентификации экзосом опухолевого происхождения (опухоль-ассоциированных экзосом) в общем пуле ЭКВ, содержащихся в биологических жидкостях организма и селективного их выделения.

Наиболее широко используемой биологической жидкостью для поиска онкомаркеров является кровь, плазма или сыворотка. Однако кровь в качестве источника ЭКВ для скрининга потенциальных диагностических маркеров имеет ряд принципиальных недостатков, которые во многом объясняют низкую схожимость данных, полученных в разных исследованиях разными научными коллективами. Важнейшей проблемой является крайне высокая гетерогенность ЭКВ в крови. Известно, что, хотя малигнизированные клетки производят экзосомы в значительно большем количестве, чем нормальные клетки, основными продуцентами ЭКВ в крови являются сами клетки крови (эритроциты, тромбоциты), а также клетки иммунной системы, эндотелия сосудов и другие нормальные клетки, при этом доля ЭКВ, имеющих опухолевое происхождение, согласно современным представлениям, не превышает 10% и сильно варьирует в зависимости от размера и распространенности опухоли, что существенно затрудняет задачу и осложняет интерпретацию результатов [20,21]. В ряде исследований в качестве альтернативного источника ЭКВ для выявления опухоль-ассоциированных молекул используются такие биожидкости онкологических больных, как асциты, плевриты, смывы из брюшной полости и др. [22–24]. Эти жидкости содержат значительно больший процент ЭКВ опухолевого происхождения, поскольку формируются в непосредственной близости от очага роста опухоли. Однако такие источники ЭКВ по очевидным причинам не имеют контролей, что ограничивает их использование для диагностических

задач, хотя такой подход представляется перспективным в аспекте поиска маркеров стадирования, предиктивных и прогностических маркеров.

КОНЦЕПЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения изложенных проблем нами предложен новый подход к поиску диагностических маркеров злокачественных опухолей в составе ЭКВ, который связан с выбором биологического источника ЭКВ. Так, мы предположили, что оптимальным источником ЭКВ могут быть «локальные» ткане- или орагано-специфичные биологические жидкости, которые с одной стороны, находятся в зоне роста первичной опухоли у онкологических больных, с другой стороны — имеют аналоги у здоровых людей. К таким источникам можно отнести содержимое полости матки, которое ожидаемо будет обогащено везикулами опухолевого происхождения при наличии онкогинекологических заболеваний, желудочный сок — при раке желудка, и ряд других. Важно отметить, что во всех случаях образцы биологических жидкостей могут быть получены с помощью неинвазивной процедуры забора материала, что также крайне важно с точки зрения перспектив использования для жидкостной диагностики. К нашему удивлению, в настоящее время сравнительного анализа молекулярного состава ЭКВ из таких источников для поиска онкомаркеров практически не проводилось, за исключением одной работы 2016 года, где была показана принципиальная возможность выделения ЭКВ из маточных аспиратов (МА) [25] и двух работ 2016 и 2019 годов, где было показано присутствие ЭКВ в желудочном соке (ЖС) [26,27]. В обеих работах авторам не удалось получить из индивидуальных клинических образцов препараты ЭКВ, соответствующие критериям оценки, рекомендованным ISEV.

Для подтверждения нашей концепции мы начали серию пилотных исследований по выделению ЭКВ из «локальных» биологических жидкостей и сравнению состава микроРНК здоровых доноров и пациентов с онкологическими заболеваниями. В частности, на первичной выборке образцов маточных аспиратов методом глубокого секвенирования транскриптома малых РНК был впервые проведен сравнительный анализ микроРНК в ЭКВ, полученных от больных раком яичника и здоровых доноров. Результаты биоинформационного и статистического анализа показали значимые изменения профилей микроРНК, ассоциированные с наличием данного заболевания. Интересно, что среди микроРНК, уровень которых повышается или понижается в ЭКВ больных раком яичника по сравнению с контрольной группой нами обнаружены молекулы, для которых ранее были показаны опухоль-промоторная или опухоль-супрессорная активность соответственно [28]. Другое, также впервые проведенное пилотное исследование было посвящено выделению ЭКВ из желудочного сока и сравнению уровней индивидуальных микроРНК, содержащихся в ЭКВ больных раком желудка и здоровых доноров. Полученные данные показали высокую морфологическую гетерогенность везикул, присутствующих в желудочном соке, а также гетерогенность их молекулярного состава. Сравнительный анализ, проведенный на небольшой первичной выборке образцов, выявил достоверные различия для ряда микроРНК в группе больных раком желудка и здоровых доноров [29].

Также необходимо отметить ряд методических решений, рекомендаций и выводов, полученных в ходе выполнения данных исследований, а именно: идентификацию нового высокоспецифичного маркера экзосом, белка липидных рафтов, стоматина [30], обнаружение которого, помимо важности с точки зрения решения задачи валидации экзосом, подтверждает значимость липидных рафтов в биогенезе этих везикул [31]; создание платформы для разработки отечественной нейросети ScanEV — нового программного обеспечения для

распознавания образов везикул [32]; оптимизацию методик для выделения и анализа микроРНК в составе ЭКВ [33].

Таким образом, первые полученные экспериментальные данные подтвердили перспективность изложенной концепции и эффективность используемых подходов для ее реализации. Данный проект является продолжением начатых экспериментальных исследований, основными задачами которых является подтверждение авторской гипотезы об использовании «локальных» органо-специфичных биологических жидкостей в качестве более перспективного источника ЭКВ для скрининга диагностических маркеров рака, оптимизация методов выделения ЭКВ из данных источников и определение молекул микроРНК, ассоциированных с патогенезом злокачественных новообразований, прежде всего рака яичника, в качестве потенциальных диагностических маркеров данного заболевания.

В связи со сказанным выше, целью данного исследования является разработка новых подходов к использованию ЭКВ для скрининга маркеров злокачественных заболеваний, включая идентификацию новых биологических источников, обогащенных опухоль-ассоциированными экзосомами, и определение потенциальных маркеров для диагностики рака яичников.

Основные задачи исследования включают определение новых источников ЭКВ — биологических жидкостей, обогащенных опухоль-ассоциированными экзосомами, разработка методик их выделения и анализа, скрининг опухоль-ассоциированных молекул в составе ЭКВ из данных биологических жидкостей в качестве потенциальных маркеров для жидкостной диагностики злокачественных опухолей и подтверждение их функциональной роли в развитии злокачественных новообразований.

Основное внимание будет сфокусировано на исследовании состава микроРНК в экстракционных везикулах, полученных из маточных аспиратов пациентов с онкогинекологическими патологиями, прежде всего больных раком яичника, и поиске маркеров для диагностики данного заболевания.

ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ, ФОРМЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

Работа проводится как с использованием клинического материала, представленного образцами аспирационного материала из полости матки больных раком яичника (РЯ) и здоровых доноров, образцами желудочного сока больных раком желудка (РЖ) и здоровых доноров, образцами асцитической жидкости и др., так и с использованием экспериментальных моделей, представленных различными клеточными линиями рака яичника, рака желудка и др., а также клетками опухолей, полученных из клинических образцов и переведенными в первичную культуру.

Основные подходы к решению задач включают сравнение молекулярного состава экзосом (прежде всего состава микроРНК), содержащихся в локальных органо-специфичных жидкостях онкологических больных и здоровых доноров, идентификацию молекул, дифференциально представленных в образцах в сравниваемых группах, определение связи данных молекул с патогенезом злокачественных новообразований. На примере рака яичника дизайн исследования включает следующие этапы: сбор клинического материала (аспирационный материал из полости матки больных РЯ и здоровых доноров); выделение малых ЭКВ, соответствующих экзосомам; верификация препаратов ЭКВ различными методами в соответствии с рекомендациями и критериями ISEV; выделение и анализ РНК из ЭКВ (анализ концентрации, размерного распределения и содержания малых РНК); профилирование транскриптома малых РНК методом глубокого секвенирования нового поколения; биоинформационный анализ, включая идентификацию профилей микроРНК и других ма-

лых регуляторных РНК; сравнение дифференциальной экспрессии микроРНК (представленности в сравниваемых группах) с помощью статистических методов исследования; валидация результатов (выявленных различий) независимыми методами исследования с помощью сравнительного анализа уровней индивидуальных молекул микроРНК методами на основе ОТ-ПЦР в реальном времени; исследование связи идентифицированных микроРНК с патогенезом РЯ, включая анализ представленности этих молекул в образцах ЭКВ, имеющих преимущественно опухолевое происхождение (присутствующими в асцитической жидкости больных РЯ, секретлируемых клетками линий РЯ *in vitro*, а также клетками опухолей, переведенными в первичную культуру; анализ функциональной активности идентифицированных микроРНК на клеточных моделях (подавление и гиперэкспрессия с помощью ингибиторов и «миметиков»); на основании совокупности полученных результатов определение наиболее перспективных микроРНК в качестве потенциальных маркеров РЯ; сбор независимой выборки образцов аспириатов больных и здоровых доноров для анализа кандидатных микроРНК; сбор образцов для определения селективности (специфичности) и чувствительности потенциальных микроРНК маркеров (маточные аспириаты от пациентов с доброкачественными новообразованиями яичника, пограничными опухолями, онкогинекологическими заболеваниями отличного происхождения и др.); выделение и верификация ЭКВ, а также выделение и анализ микроРНК в данной группе по описанной выше схеме; анализ уровня кандидатных микроРНК в указанных группах сравнения; определение эффективности идентифицированных микроРНК в качестве маркеров РЯ (показатели чувствительности и специфичности).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методические подходы включают широкий спектр классических и инновационных методов исследования, применяемых в молекулярной и клеточной биологии. Среди них работа с культурами эукариотических клеток, включая методы получения первичных культур клеток и их фенотипирование, молекулярное клонирование и получение генетических конструкций для экзогенной экспрессии и нокдауна микроРНК, трансфекция, псевдолентивирусная и ретровирусная инфекции для получения транзientных культур и стабильных сублиний клеток с направленной модификацией экспрессии микроРНК, выделение и анализ нуклеиновых кислот, в том числе методы выделения малых РНК из ЭКВ, получение библиотек кДНК, глубокое секвенирование малых РНК нового поколения (smallRNAseq), биоинформационный анализ и работа с базами данных, различные виды обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ), включая стандартные методы и модификации методики «Stem-loop»-RT-qPCR для анализа малых РНК, анализ белков методом иммуноблоттинга, анализ клеточного фенотипа, скорости пролиферации и др. Методы работы с ЭКВ включают методики их выделения из биологических жидкостей организма и кондиционированной среды клеток в культуре методом дифференциального ультрацентрифугирования, оценку размера и концентрации ЭКВ методом анализа траектории движения наночастиц (NTA, Nanoparticle Tracking Analysis), анализ концентрации экзосом на основе анализа активности ацетилхолинэстеразы (FluoroCet Exosome Quantitation Kit, FCET96A-1, SBI), анализ размера и морфологии везикул методом трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и атомной силовой микроскопии (АСМ), анализ белков экзосомальных маркеров методом иммуноблоттинга и др. В работе используются различные методы статистического анализа данных с использованием критериев Стьюдента, Манна-Уитни, однофакторного дисперсионного анализа, непараметрической ранговой корреляции Спирмена, модифици-

рованного точного теста Фишера для малых выборок, метода Беньямина-Хохберга для контроля FDR (false hypothesis rejections).

ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

К настоящему времени мы оптимизировали методики для выделения ЭКВ, соответствующих экзосомам, из маточных аспиратов и из желудочного сока на основе метода ультрацентрифугирования, впервые получили препараты ЭКВ из индивидуальных клинических образцов указанных источников, верифицировали полученные образцы в соответствии с критериями ISEV, включая определение размера и морфологии везикул, состава экзосомальных маркеров и других параметров. Мы также определили концентрацию везикул в полученных препаратах, которая свидетельствовала о высокой эффективности выделения экзосом. В процессе исследования нами был проведен анализ ряда характеристик ЭКВ из различных биологических жидкостей, идентифицирован новый высокоспецифичный экзосомальный маркер стоматин [30], на основании сравнения различных методов выделения РНК из ЭКВ были выбраны оптимальные варианты методики [33]. Анализ ЭКВ различного происхождения (биологические жидкости организма и другие био-источники) послужил платформой для создания отечественной нейросети SCANEV для анализа изображений ЭКВ методом ТЭМ [32].

Далее мы оценили возможность использования экзосомальных микроРНК для диагностики злокачественных опухолей — рака яичников (РЯ) и рака желудка (РЖ).

Впервые проведенное профилирование малых РНК в экзосомах из маточных аспиратов больных РЯ и здоровых доноров методом глубокого секвенирования (smallRNAseq) и последующий биоинформационный анализ выявили присутствие широкого спектра кодирующих, структурных и регуляторных молекул, включая фрагменты кодирующих и структурных РНК, псевдогенов, малых и длинных некодирующих РНК различных классов. Процент микроРНК в общей выборке в среднем составил 4,5. Сравнение уровней представленности различных микроРНК на пилотной выборке образцов в группах пациентов с РЯ и здоровых доноров выявил сильные и достоверные различия в профилях микроРНК. Так, при использовании «жестких» статистических критериев отбора (FDR-adjusted $p < 0.01$, высокая степень различия (fold change > 4) и высокий уровень представленности в ЭКВ ($\log\text{CPM} > 9$)) выявлена дифференциальная экспрессия 29 микроРНК, среди которых уровень 18 микроРНК был достоверно выше, а 11 микроРНК — достоверно ниже в группе пациентов с РЯ по сравнению с контрольной группой. Интересно отметить, что среди дифференциально представленных микроРНК в экзосомах из аспиратов пациентов и здоровых доноров оказались молекулы, известные своим участием в канцерогенезе, в том числе в патогенезе РЯ, например, представители семейства miR-200, включая miR-200c, miR-200b, miR-141 и miR-429, а также ряд других промоторов и супрессоров опухолевой прогрессии. Для отдельных экзосомальных микроРНК (с наиболее и наименее выраженными различиями между группами) была проведена валидация результатов секвенирования на небольшой пилотной выборке образцов с использованием независимого метода анализа. Для этой задачи среди молекул микроРНК, снижающихся в экзосомах пациентов с РЯ, были выбраны miR451a и miR199a-3p, среди молекул с увеличением уровня в образцах РЯ — miR375-3p. Анализ проводили методом ОТ-ПЦР в реальном времени с использованием модификации StemLoop («петля на стержне»). В качестве референсной молекулы использовали miR23a-3p как наиболее равно представленную по данным NGS. Результаты исследования подтвердили различия, обнаруженные методом секвенирования. Разница между уровнем экспрессии в сравнива-

емых группах с использованием методики $\Delta\Delta Ct$ составила 2.94- и 7.89 раз для — miR451a и miR199a соответственно, повышение экспрессии miR375-3p в группе больных РЯ составило 3.05 раза. Таким образом, мы впервые показали возможность выделения экзосом из маточных аспиратов, причем в достаточном количестве для их верификации, анализа белкового состава и состава микроРНК. Обнаруженные различия в профиле экзосомальных микроРНК пациентов с РЯ и здоровых доноров открывают перспективы для разработки маркеров для диагностики РЯ на основе состава экзосом маточных аспиратов. Результаты опубликованы в журнале *Cells* в 2022 г. [28]

Впервые проведенный анализ ЭКВ из образцов желудочного сока выявил ряд морфологических особенностей везикул, а также высокую гетерогенность популяции ЭКВ по составу экзосомальных маркеров. Обнаруженные корреляции между размером везикул и присутствием определенных белковых маркеров экзосом свидетельствуют о наличии разных субпопуляций в общем пуле везикул. Впервые проведенное сравнение уровня представленности в ЭКВ из отдельных микроРНК с использованием описанного выше экспериментального подхода обнаружило достоверные различия в группах больных РЖ и здоровых доноров. Так, мы выявили достоверное повышение уровней miR-135b-3p и miR-199a-3p (в 4.29- и 3.97-раза соответственно), и снижение miR-451a (в 3.78-раза) в ЭКВ из желудочного сока пациентов с РЖ по сравнению со здоровыми донорами. Это означает, что состав микроРНК в ЭКВ из желудочного сока меняется при патогенезе РЖ, что может быть использовано для дальнейшего поиска опухоль-ассоциированных молекул и создания маркерных панелей для диагностики данного заболевания. Результаты опубликованы в журнале *Cancers* в 2022 году [29].

Таким образом, на данном этапе исследования нами впервые показано, что локальные биологические жидкости, такие как аспирационный материал из полости матки и желудочный сок, могут: а) успешно применяться для получения высококачественных препаратов ЭКВ с использованием методики ультрацентрифугирования; б) обеспечивать высокую эффективность выделения ЭКВ из малого объема клинических образцов, достаточную для анализа как самих ЭКВ, так и их молекулярного состава; в) могут быть использованы для скрининга диагностических маркеров РЯ и РЖ в составе полученных из них препаратов ЭКВ. Обнаруженные статистически достоверные и биологически значимые различия в уровне ряда микроРНК, присутствующих в везикулах больных раком яичников и раком желудка, по сравнению с людьми без онкологических заболеваний, создают предпосылки для разработки маркерных панелей для неинвазивной жидкостной диагностики данных заболеваний.

Все приведенные результаты получены впервые и не имеют аналогов, что подтверждается публикациями данных в высокорейтинговых международных журналах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы исследования

Разработана концепция поиска молекулярных маркеров для ранней неинвазивной жидкостной диагностики онкологических заболеваний на основе молекулярного состава секретруемых экстраклеточных везикул (ЭКВ), которая предполагает новую стратегию выбора биологических источников ЭКВ (прежде всего, экзосом). Согласно данной концепции, оптимальным источником ЭКВ являются «локальные» ткане- или органа-специфичные биологические жидкости, которые с одной стороны, находятся в зоне роста первичной опухоли у онкологических больных, с другой стороны — имеют аналоги у здоровых людей. К таким источникам относятся как ранее мало исследованные в контексте ЭКВ биологические жид-

кости (например, слюна), так и практически не изучаемые ранее в данном контексте жидкости, такие как желудочный сок и аспирационный материал из полости матки. Предварительные результаты подтверждают перспективность предложенной стратегии и эффективность методических подходов к ее реализации. Так, к настоящему времени получены следующие результаты:

1. Впервые показано, что «локальные» биологические жидкости (аспирационный материал из полости матки и желудочный сок) являются перспективными источниками ЭКВ для скрининга молекулярных маркеров онкологических заболеваний — рака яичников и рака желудка соответственно. Оптимизированы методики выделения ЭКВ применительно к данным биологическим жидкостям, а также методики выделения и анализа микроРНК из препаратов ЭКВ.
2. Впервые проведенный методом глубокого секвенирования анализ транскриптома малых РНК экзосом из маточных аспириатов выявил значимые различия в профилях микроРНК больных раком яичника и здоровых доноров. Обнаружен ряд экзосомальных микроРНК, уровень которых ассоциирован с диагнозом рак яичников.
3. Впервые получены и охарактеризованы ЭКВ из желудочного сока, показана их высокая морфологическая и молекулярная гетерогенность, выявлены субпопуляции, различающиеся по размеру и профилю экзосомальных маркеров.
4. Впервые проведенное исследование состава микроРНК в ЭКВ из желудочного сока выявило достоверные различия в уровне ряда молекул микроРНК в ЭКВ больных раком желудка и здоровых доноров.
5. Результаты впервые проведенного исследования рафт-образующих белков в ЭКВ различного происхождения привело к идентификации нового селективного маркера экзосом, белка стоматина.
6. На основании данных анализа размера и морфологии ЭКВ из различных биологических источников создана нейросеть ScanEV — новое программного обеспечение для распознавания образов везикул.

Направления использования результатов

Предложенный новый подход к выбору биологических источников экзосом и последующее проведение сравнительного анализа молекулярного состава ЭКВ онкологических больных и здоровых доноров позволят идентифицировать молекулы микроРНК, уровень которых в секретлируемых везикулах изменяется вследствие эпигенетических нарушений в опухолевых клетках. Дальнейшие исследования позволят оценить связь этих молекул с патогенезом рака яичника и рака желудка, а также их функциональную роль в развитии данных заболеваний. Полученные данные будут иметь важнейшее значение в контексте создания новых высокотехнологичных диагностических стратегий в целом и разработки новых молекулярных маркеров для ранней неинвазивной диагностики рака яичника и рака желудка.

Помимо важного фундаментального значения ожидаемые результаты создадут предпосылки для повышения эффективности диагностики РЯ и РЖ — злокачественных новообразований, занимающих лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в России и в мире. Так, рак яичников является одной из основных причин смертности от онкологических заболеваний среди женщин; ежегодно в мире регистрируется 165 тысяч новых случаев и 101 тысяча смертей; в России — 11,7 тысячи и 7,3 тысячи соответственно. Рак желудка занимает пятое место в мире по частоте (около 7%, 1,09 млн случаев) и третье (около 9%, 769 000 случаев) по смертности от рака. В России РЖ стабильно занимает второе место в структуре онкологических заболеваний (15,8 % у мужчин и 12,4 % у женщин). Одной из

основных причин смертности от данных заболеваний является поздняя диагностика — более 70% случаев диагностируются на поздних (III-IV) стадиях заболевания. Предложенная методика, в основе которой лежат новейшие технологические тренды, создает предпосылки для оптимизации методов диагностики данных заболеваний, включая раннюю диагностику, что приведет к повышению эффективности их лечения и снижению смертности и инвалидизации населения.

Таким образом, ожидаемые результаты представляют большой практический интерес и высокий прикладной потенциал для клинической онкологии.

Приоритетность и значимость полученных предварительных результатов подтверждается публикациями результатов исследования в рецензируемых отечественных и высоко-рейтинговых международных журналах — всего 6 статей, включая 2 экспериментальные статьи в изданиях с рейтингом Q1, *Cells* (IF WOS 7.666), *Cancers* (IF WOS 6.575), статья в журналах *JCB* (IF WOS 4.429) *Micron* (IF WOS 2.251), *Биохимия* (Scopus 2.487), *Успехи молекулярной онкологии* (РИНЦ 0,658).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Xavier C.P.R. et al. The Role of Extracellular Vesicles in the Hallmarks of Cancer and Drug Resistance // *Cells*. 2020. Vol. 9, № 5.
2. Liu K. et al. The Role of Tumor Stem Cell Exosomes in Cancer Invasion and Metastasis // *Frontiers in Oncology*. 2022. Vol. 12.
3. Abhange K. et al. Small extracellular vesicles in cancer // *Bioactive Materials*. 2021. Vol. 6, № 11.
4. McGough I.J., Vincent J.-P. Exosomes in developmental signalling // *Development*. 2016. Vol. 143, № 14. P. 2482–2493.
5. Zhang Y. et al. Exosomes: Biogenesis, biologic function and clinical potential // *Cell and Bioscience*. 2019.
6. Yang E. et al. Exosome-mediated metabolic reprogramming: the emerging role in tumor microenvironment remodeling and its influence on cancer progression // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020. Vol. 5, № 1. P. 242.
7. Paskeh M.D.A. et al. Emerging role of exosomes in cancer progression and tumor microenvironment remodeling // *J. Hematol. Oncol.* 2022. Vol. 15, № 1. P. 83.
8. Mashouri L. et al. Exosomes: Composition, biogenesis, and mechanisms in cancer metastasis and drug resistance // *Molecular Cancer*. 2019. Vol. 18, № 1.
9. Jeppesen D.K. et al. Reassessment of Exosome Composition // *Cell*. 2019.
10. Tamura T. et al. Extracellular vesicles as a promising biomarker resource in liquid biopsy for cancer // *Extracell. Vesicles Circ. Nucleic Acids*. 2021.
11. Li C. et al. The role of Exosomal miRNAs in cancer // *J. Transl. Med.* 2022. Vol. 20, № 1. P. 6.
12. Tsui N.B., Ng E.K., Lo Y.D. Stability of Endogenous and Added RNA in Blood Specimens, Serum, and Plasma // *Clin. Chem.* 2002. Vol. 48, № 10. P. 1647–1653.
13. Florijn B.W. et al. Diabetic Nephropathy Alters the Distribution of Circulating Angiogenic MicroRNAs Among Extracellular Vesicles, HDL, and Ago-2 // *Diabetes*. 2019. Vol. 68, № 12. P. 2287–2300.
14. O'Brien K. et al. RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020. Vol. 21, № 10. P. 585–606.

15. Cheng L. et al. Exosomes provide a protective and enriched source of miRNA for biomarker profiling compared to intracellular and cell-free blood // *J. Extracell. Vesicles*. 2014. Vol. 3, № 1.
16. Turchinovich A., Drapkina O., Tonevitsky A. Transcriptome of extracellular vesicles: State-of-the-art // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10, № FEB. P. 202.
17. Aziz N.B. et al. MicroRNAs in ovarian cancer and recent advances in the development of microRNA-based biosensors // *Analyst*. 2020. Vol. 145, № 6. P. 2038–2057.
18. Zhou B. et al. Application of exosomes as liquid biopsy in clinical diagnosis // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020. Vol. 5, № 1. P. 144.
19. Witwer K.W. et al. Updating MISEV: Evolving the minimal requirements for studies of extracellular vesicles // *J. Extracell. Vesicles*. 2021. Vol. 10, № 14.
20. Li Y. et al. EV-origin: Enumerating the tissue-cellular origin of circulating extracellular vesicles using exLR profile // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2020. Vol. 18.
21. Rikkert L.G. et al. Cancer-id: Toward identification of cancer by tumor-derived extracellular vesicles in blood // *Front. Oncol.* 2020. Vol. 10.
22. Ohzawa H. et al. Exosomal microRNA in peritoneal fluid as a biomarker of peritoneal metastases from gastric cancer // *Ann. Gastroenterol. Surg.* 2020. Vol. 4, № 1.
23. Tokuhisa M. et al. Exosomal miRNAs from peritoneum lavage fluid as potential prognostic biomarkers of peritoneal metastasis in gastric cancer // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 7.
24. Yamamoto C.M. et al. Comparison of benign peritoneal fluid- and ovarian cancer ascites-derived extracellular vesicle RNA biomarkers // *J. Ovarian Res.* 2018. Vol. 11, № 1.
25. Campoy I. et al. Exosome-like vesicles in uterine aspirates: a comparison of ultracentrifugation-based isolation protocols // *J. Transl. Med.* 2016. Vol. 14, № 1.
26. Kagota S. et al. Analysis of extracellular vesicles in gastric juice from gastric cancer patients // *Int. J. Mol. Sci.* 2019.
27. Yamamoto H. et al. BARHL2 Methylation Using Gastric Wash DNA or Gastric Juice Exosomal DNA is a Useful Marker For Early Detection of Gastric Cancer in an H. pylori-Independent Manner // *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2016. Vol. 7, № 7. P. e184.
28. Skryabin G.O. et al. Extracellular Vesicles from Uterine Aspirates Represent a Promising Source for Screening Markers of Gynecologic Cancers // *Cells*. 2022. Vol. 11, № 7. P. 1064.
29. Skryabin G.O. et al. Isolation and Characterization of Extracellular Vesicles from Gastric Juice // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, № 14. P. 3314.
30. Skryabin G.O. et al. Stomatin is highly expressed in exosomes of different origin and is a promising candidate as an exosomal marker // *J. Cell. Biochem.* 2021. Vol. 122, № 1.
31. Skryabin G.O. et al. Lipid Rafts in Exosome Biogenesis // *Biochemistry (Moscow)*. 2020. Vol. 85, № 2.
32. Nikishin I. et al. ScanEV — A neural network-based tool for the automated detection of extracellular vesicles in TEM images // *Micron*. 2021. Vol. 145.
33. Скрязин Г.О. и др. Сравнение методов выделения микрорнк из экстраклеточных везикул, присутствующих в асцитической жидкости больных раком яичника // *Биохимия*. Принята к публикации.

КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ (ФАКТОРЫ) ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ (НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ, НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ) СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ СЕЛЬСКОЙ И ГОРОДСКОЙ МЕСТНОСТИ

Организация: ФГБОУ ВО Кубгму Минздрава России

Проектная команда: Скубак А.А.¹, Косенко В.Г.²

1. Аспирант, ассистент кафедры психиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

2. Заведующий кафедрой психиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

ОБОСНОВАНИЕ АКТУАЛЬНОСТИ ПРОЕКТА

Состояние здоровья — это важнейший показатель благополучия общества, не только отражающий настоящую ситуацию, но дающий прогноз на будущее. Расстройства пищевого поведения (РПП) — разнородная группа поведенческих нарушений, которые могут встречаться в любом возрасте, от раннего детского до пожилого.

Данное расстройство включает в себя нервную анорексию и нервную булимию, которые могут являться причиной длительного страдания человека, влияя на когнитивные, эмоциональные и поведенческие процессы.

По данным 2011 года как минимум 9% мирового населения имеют РПП. В России нет точной статистики по распространенности РПП. В последние годы данная проблема стремительно набирает обороты, особенно затрагивая такую важную половозрастную группу, как девушек-подростков (12-17 лет) и молодых женщин (18-25 лет). Нервная анорексия и нервная булимия, традиционно рассматриваемые в фокусе расстройств пищевого поведения, достаточно распространены в популяции, особенно среди женского населения. Так, по данным различных авторов, распространенность нервной анорексии колеблется от 0,3 до 1%, нервной булимии — от 0,9 до 1,5%.

Расстройства приёма пищи, могут быть проявлением самых различных заболеваний. В ряде случаев нарушения приёма пищи становятся ведущим и наиболее важным проявлением болезни. Синдром нервной анорексии развивается чаще у девушек подростков в пубертатном и юношеском возрасте и выражается в сознательном отказе от еды в целях похудения. Нервная булимия — неконтролируемое и быстрое поглощение больших количеств пищи. Может сочетаться как с нервной анорексией, так и с ожирением. Чаще возникает у женщин. Каждый булимический эпизод сопровождается чувством вины, ненависти к себе. Пациентка стремится освободить желудок, вызывая рвоту, принимает слабительные и диуретики. Данные состояния могут быть как самостоятельными, так и переходить друг в друга, а также включать те или иные компоненты другого.

В настоящее время нет точных и достоверных данных, из-за которых возникают расстройства пищевого поведения, но существует ряд типичных причин развития данного расстройства — это генетика, семейные причины, социальные проблемы, травматические события. В какой-то степени расстройства пищевого поведения можно связать с появлением психологической зависимости. При такой зависимости человек восполняет недостаток или подавляет избыток эмоций с помощью определенной деятельности, связанной с едой.

Несмотря на активные и многочисленные клинические исследования по данной проблеме в течение последнего десятилетия, проблема нарушений пищевого поведения среди пациентов, страдающих пограничными нервно-психическими расстройствами, не теряет своей актуальности и требует продолжения проведения более глубоких и детальных исследований, особенно учитывая тот факт, что расстройства пищевого поведения имеют самый высокий уровень смертности по сравнению с любыми другими психическими расстройствами.

ЦЕЛИ ПРОЕКТА И ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ

Цель исследования — Выявить клиничко-социальные факторы формирования и течения нарушений пищевого поведения у больных с психическими расстройствами непсихотического уровня, среди жителей сельской и городской местности, и усовершенствовать клинические методы при диагностике и профилактике нарушений пищевого поведения в практике врачей-психиатров.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести теоретический анализ литературы по проблеме исследования с выделением особенностей формирования и течения нарушений пищевого поведения у больных с психическими расстройствами непсихотического уровня;
2. Разработать карту-анкету клиничко-социального обследования лиц с нарушениями пищевого поведения (нервной анорексией, нервной булимией) у больных с психическими расстройствами непсихотического уровня. Исследовать и определить какие из признаков (брачно-семейных, профессионально-производственных, медико-социальных, медико-биологических) в большей степени влияют на формирование и течение нарушений пищевого поведения;
3. Провести сравнительный анализ брачно-семейных, профессионально-производственных, медико-социальных, медико-биологических признаков среди пациентов с нарушениями пищевого поведения (нервной анорексией, нервной булимией) у больных с психическими расстройствами непсихотического уровня и группой здоровых лиц;
4. Проанализировать клиничко-социальные особенности пациентов сельской и городской местности у больных нарушениями пищевого поведения при психических расстройствах непсихотического уровня;
5. Разработать практические рекомендации для врачей-психиатров по оптимизации процесса сбора анамнеза, диагностики и профилактике нарушений пищевого поведения (нервной анорексии и нервной булимии).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРОЕКТА

ИЗУЧАЕМЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Нарушения пищевого поведения, оценка клиничко-социальных факторов формирования и течения расстройства.

Объект исследования:

Пациенты отделений пограничных состояний и пациенты, находящиеся на амбулаторном диспансерном лечении всех возрастных групп в количестве 400 человек:

I группа — 150 больных мужского и женского пола, всех возрастных групп с диагнозом нервная анорексия по классификации МКБ-10;

II группа — 150 больных мужского и женского пола, всех возрастных групп с диагнозом нервная булимия по классификации МКБ-10;

III группа (контрольная) — 100 человек мужского и женского пола, всех возрастных групп, никогда не обращавшихся за психиатрической помощью.

Критерии включения в группу:

1. Добровольное информированное согласие на участие в исследованиях;
2. Лица с наличием расстройств пищевого поведения — «нервная анорексия», «нервная булимия» (в рамках как основного диагноза, так и другого непсихотического расстройства в форме синдрома);
3. Лица мужского и женского пола всех возрастных групп;
4. Жители сельской и городской местности.

Критерии исключения:

1. Отказ от участия в исследованиях;
2. Тяжелая соматическая и неврологическая патология, не связанная с нарушениями пищевого поведения;
3. Пациенты с психическими расстройствами психотического уровня.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клинико-психопатологический метод (субъективный и объективный анамнезы, особенности развития и динамики болезни), проводился в соответствии с принципами, разработанными исследователями клинического метода А. В. Снежневским (1983г), Н. I. Kaplan et B. J. Sadok (1996г);
2. Клинико-психологический метод — шкала оценки пищевого поведения (англ. Eating Disorder Inventory, сокр. EDI), шкала депрессии Гамильтона (HRDS), госпитальная шкала тревоги и депрессии;
3. Клинический метод — консультация врача-терапевта и других врачей-интернистов при необходимости;
4. Анкетирование с помощью специально разработанной карты-анкеты клинико — социального изучения, утвержденной на заседании кафедры психиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;
5. Статистические — статистический анализ материала с использованием персонального компьютера и необходимого программного обеспечения.

Используемые средства:

1. Амбулаторные карты пациентов;
2. Истории болезни пациентов;
3. Карта-анкета клинико — социального изучения;
4. Шкала оценки пищевого поведения (англ. Eating Disorder Inventory, сокр. EDI), шкала депрессии Гамильтона (HRDS), госпитальная шкала тревоги и депрессии;
5. Консультация врача-терапевта и других врачей-интернистов при необходимости;
6. Программа для статистической обработки.

Практическая значимость:

Выявление достоверно значимых взаимосвязей клинико-социальных признаков (брачно-семейных, профессионально-производственных, медико-социальных, медико-биологических), влияющих на формирование и течение нарушений пищевого поведения (нервной анорексии и нервной булимии).

Полученные результаты настоящего исследования будут иметь специализированную значимость для профессионально вовлеченных в эту деятельность.

Разработанные практические рекомендации «Клинико-социальных аспектов (факторов) формирования и течения нарушений пищевого поведения (нервной анорексии, нервной булимии), выявленных у пациентов сельской и городской местности» будут внедрены в практику врачей-психиатров специализированных психиатрических учреждений и практику частнопрактикующих врачей-психиатров.

Место проведения исследования:

Кафедра психиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, государственные специализированные психиатрические учреждения и частные медицинские центры ЮФО.

Научная новизна:

Будет изучен и дополнен комплекс клинико-социальных характеристик, оказывающих влияние на психическое здоровье больных с психическими расстройствами непсихотического уровня с нарушением пищевого поведения, как из сельской, так и городской местности, выявлены группы признаков (брачно-семейных, профессионально-производственных, медико-социальных, медико-биологических) формирования и течения нарушений пищевого поведения (нервной анорексии, нервной булимии). Для их количественной оценки разработана карта — клинико-социального обследования.

С использованием многомерного статистического анализа будут предложены математически значимые расчеты (уравнения) для определения наиболее встречающихся и повторяющихся групп признаков, участвующих в формировании и течении нарушений пищевого поведения (нервной анорексии, нервной булимии).

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Практическое здравоохранение (психиатрические учреждения и специалисты подведомственные министерству здравоохранения);
2. В учебном процессе кафедр психиатрии медицинских вузов ЮФО.

Кадровое обеспечение:

Автор проекта: Скубак Алена Андреевна, старший лаборант кафедры психиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Куратор проекта: Косенко Виктор Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Результаты, достигнутые к настоящему времени:

- Разработана карта-анкета клинико-социального обследования пациентов;
- Выполнено пилотное заполнение 20 карт-анкет.

Предполагаемые расходы, предполагаемые источники финансирования:

Предполагаемые расходы — 300-350 тысяч рублей:

Предполагаемые источники финансирования: конкурсы, гранты.

Предполагаемые конечные результаты, обоснование социальной значимости:

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Будут выделены ведущие клинико-социальные факторы, способствующие как формированию, так и течению нарушений пищевого поведения среди пациентов с непсихотическими психическими расстройствами сельской и городской местности;

2. Будут дифференциально обоснованы основные группы признаков нервной анорексии и нервной булимии у пациентов с невротическими расстройствами;
3. Результаты клинико-социального анализа позволят разработать рекомендации по улучшению диагностического поиска и выявления нарушений пищевого поведения (нервной анорексии и нервной булимии).

Ожидаемая медико-социальная эффективность:

В ходе данного исследования ожидается:

- Углубление представлений о факторах, способствующих формированию и аспектах течения нарушений пищевого поведения (нервной анорексии, нервной булимии);
- Выявление возможных различий в формировании и течении нарушений пищевого поведения (нервной анорексии, нервной булимии) среди жителей сельской и городской местности;
- Усовершенствование клинических методов при диагностике нарушений пищевого поведения в практике врачей-психиатров.
- Снижение уровня заболеваемости за счет улучшения диагностики и лечебно-профилактической деятельности.

РАЗРАБОТКА МЕХАНИЧЕСКОГО ПРОТЕЗА СТОПЫ В ЭКОНОМ СЕГМЕНТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Организация: ООО «Медитроника»

Проектная команда: Собченко А.С., Величкин А.В., Никаноров В.В., Фёдорова Ю.А.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Целью проекта является разработка механического протеза стопы в эконом сегменте, с использованием аддитивных технологий, себестоимостью ниже, чем у конкурентов до 5 раз. За счет применения технологии 3D печати с использованием композитных материалов, удалось создать надежный продукт с технологическими преимуществами, в сравнении с протезов из карбона. Продукт прошел сертификацию, так же были проведены клинические испытания.



Рисунок 1 — Механический протез стопы

ОПИСАНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В настоящее время, в связи с увеличением количества ампутаций конечностей, довольно остро стоит проблема реабилитации и адаптации пациентов. По данным Федерального реестра инвалидов, по состоянию на 1 мая 2022 года в Российской Федерации насчитывается 10,46 млн инвалидов, в том числе 732,5 тыс. детей-инвалидов. Согласно данным современной статистики, численность лиц, перенесших ампутацию конечностей, составляет 10% от общего числа больных с поражением опорно-двигательного аппарата. В России происходит более 115 000 тысяч ампутаций нижних конечностей в год. Причинами ампутаций могут быть ухудшения течений болезней (сахарный диабет, хроническая критическая ишемия нижних конечностей), врожденные пороки развития нижних конечностей, а также дорожно-транспортные происшествия. Для возвращения пациента после ампутации в социаль-

ную среду ему необходимо вернуть функционирование утерянной конечности. Основная проблема заключается в том, что не все нуждающиеся в протезировании нижних конечностей обеспечены ими — в основном это обусловлено высокой стоимостью протезов. Немаловажной проблемой остается внешний вид существующих протезов ноги, вызывающий смущение у самих пользователей протезов. Респонденты находят внешний вид протезов неудовлетворительным и вызывающим смущение, если приходится демонстрировать его окружающим. Исследования показывают, что не только ограниченная функциональность протеза, но и эстетическое несоответствие представлениям пациента приводят к социальной стигматизации и само-стигматизации.

Научно-техническая проблема. В связи с тем, что на российском рынке все решения представлены в виде изделий из композитных материалов — углепластик и стекловолокно, данная конструкция имеет ряд существенных ограничений:

- Невозможность индивидуальной настройки жесткости стопы в нескольких точках.
- Композитные стопы являются монолитным изделием, т.е. если происходит поломка, или расслаивание стопы с течением времени, то пациенту придется менять всю стопу целиком, вместо замены только вышедшей из строя части
- Стопы, созданные методом автоклавной формовки, сохраняют природный принцип биомеханики, однако последующая модернизация не позволяет достичь природного эталона.

Известными производителями протезов в мире сейчас являются Ossur (Исландия), Ottobock (Германия), Vincent Systems (Германия). На российском рынке основные игроки — «ОртоКосмос», «Сколиолоджик», «Моторика». Главные недостатки механических протезов: низкая функциональность, отсутствие какой-либо связи с организмом, негибкость и недолговечность. К основному технологическому плюсу стопы Медитроника АС-1 необходимо отнести инновационную технологию пенистого полиуретана в области пятки и подошвы, что обеспечивает мягкость и плавность ходьбы. Данных характеристик нет ни у одного производителя, представленного на рынке. Также необходимо отметить, что все представленные стопы изготавливаются цельнокарбонными методом вакуумной формовки за рубежом в то время, как наше производство возможно целиком реализовать в России, что выгодно с точки импортозамещения.

КАК ПРОЕКТ РЕШАЕТ ОПИСАННУЮ ПРОБЛЕМУ, ИННОВАЦИОННОСТЬ ПОДХОДА

Основной целью проекта является ресоциализация пациентов с ограниченными возможностями. При создании нашей стопы мы руководствовались идеей создания продукта, визуально притягивающего взгляды, а не вызывающего отторжение. Была проведена значительная работа над внешним видом стопы для создания футуристического гаджета, а ни в коем случае не модифицированной «костыли пирата».

Предлагаемое решение научно-технической проблемы:

- Стопа Медитроника наиболее приближена по своей механике к природной модели, причем данный момент оставляет задел для модернизации узлов стопы для последующей эволюции ее в аналог природного эталона.
- Стопы Медитроника имеют три точки индивидуальной настройки: носок, область таранной кости, пятка. Более того, пациент может изменить под себя данные на-

стройки самостоятельно и в абсолютно в любое время. Необходимо отметить, что для изменения настроек не нужно обращаться в протезное предприятие или к специалисту-протезисту. Данные настройки можно буквально менять «на ходу».

- Высокая ремонтпригодность, что позволяет осуществлять замену вышедшего из строя узла, в том числе самостоятельно. Принципиально другой подход, а именно использование 3D печати полиамидом методом лазерного спекания (SLS), позволил создать продукт с себестоимостью ниже, чем у аналогов в 5 раз, при сохранении прочностных характеристик. Для примера, по результатам обращения к ресурсу <https://протез.рф>, стоимость протезирования стоп в России составляет 120-320 тысяч рублей. Стоимость стопы «Медитроника АС-1» составляет 60 тысяч рублей.

БАЗОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Технологические особенности продукта заключается в применении композитных материалов и методов 3D печати лазерным спеканием полиамида для создания протеза стопы, повторяющего естественную механику и обеспечивающего не только походку, близкую к естественной, но и расширенные возможности эксплуатации, например — осуществление прыжков. За счет применения 3D печати получилось создать надежный протез с функциями, аналогичными протезам из карбона, но, что немаловажно, дешевле до 5 раз. Новейшая стопа «Медитроника АС1» создана с использованием композитных материалов. В области пятки и подошвы находится пенистый полиуретан, что увеличивает показатели комфортности. Система из нержавеющей пружин обеспечивает плавный перекаат. Центральный амортизатор регулируемый, поэтому фазу перекаата можно перенастраивать под ритм дня буквально на ходу. Кастомизация протеза является безусловным преимуществом применения аддитивных технологий. Становится возможным воспроизвести контуры тела максимально соответствующие отсутствующей конечности, а также, используя ряд декоративных элементов не скрывать, а демонстрировать его как аксессуар. Техническая реализуемость доказана теоретически и экспериментально. Проведены клинические исследования, подтверждена сертификация (данные в приложении), существует базовая технология, изготовлены и апробированы опытные образцы.

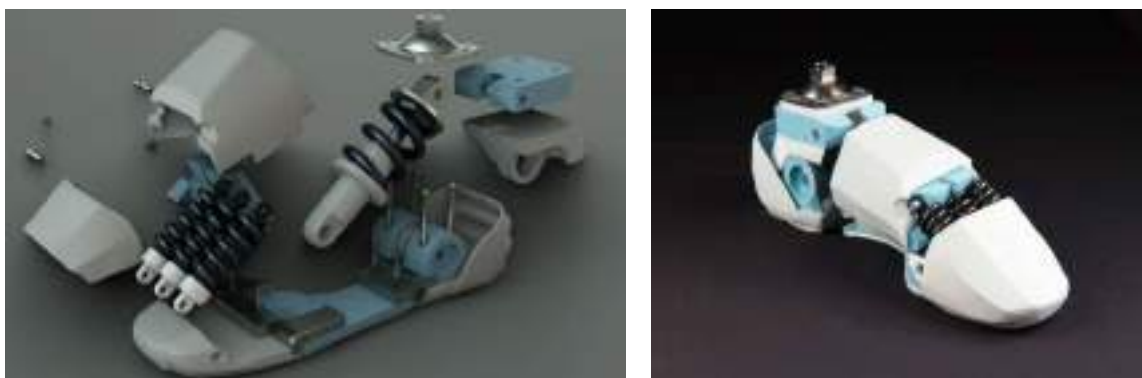


Рисунок 2 — Новейшая стопа «Медитроника АС1»

ИСТОРИЯ И ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ ПРОЕКТА

Проект существует 25 месяцев и за этот срок мы прошли долгий путь от первого опытного образца до функционального изделия. Наша команда единомышленников, искренне влюбленных в науку, поставила для себя задачу — сделать так, чтобы инвалидность больше не ограничивала возможности человека, а наоборот, применение современных технологий позволяло расширить их. За это время была спроектирована рабочая конфигурация стопы. Проведен полный НИОКР. Стадия проекта — разработка концепции и создание прототипа. Уровень технологической готовности TRL5 — Демонстрация интеграции на базовом уровне.

ТЕКУЩИЙ СТАТУС ПРОЕКТА

Проект существует 25 месяцев. За это время была спроектирована рабочая конфигурация стопы. Проведен полный НИОКР. Продукт имеет стадию бета-версии (TRL5). Разработана концепция и создан прототип. Осуществлены первые 6 продаж. Имеется протокол клинических испытаний.

МИКРОБИОТА И ЕЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КАК НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Организация: ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

Проектная команда: Соколова Т.С.¹, Мальчук В.Н.²

1. Доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

2. Аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета

ВВЕДЕНИЕ

Мировая статистика свидетельствует о росте хронических неинфекционных болезней, в том числе аллергических, что является ключевой проблемой здравоохранения и определяет глобальные приоритеты в сфере охраны здоровья населения. Изучение факторов риска, разработка профилактических мероприятий и поиск новых подходов терапии социально-значимых заболеваний человека, является важным вектором развития мирового здравоохранения. Согласно данным официальной статистики 300 млн. пациентов во всем мире страдают бронхиальной астмой (БА) (1). В Российской Федерации, по данным эпидемиологического исследования, распространенность БА среди детей и подростков составляет около 10% (2). Согласно данным исследований последних лет, одним из важнейших факторов, определяющих состояние здоровья человека, является микробиота кишечника (3,4). В настоящее время микробиота кишечника рассматривается как система, ответственная за поддержание метаболического и иммунологического гомеостаза организма (5). Однако, изменение диетических привычек, характеризующееся снижением потребления пищевых волокон и повышенным потреблением жиров, нерациональное использование антибактериальных препаратов и другие факторы приводят к формированию микробиоты, не обладающей достаточным разнообразием и устойчивостью, которые необходимы для установления баланса между иммунологической толерантностью и воспалительными иммунными реакциями (6, 7). Показано, что дисбаланс кишечной микробиоты связан с развитием ряда хронических неинфекционных заболеваний (8, 9). Метагеномные методы позволили существенно расширить знания о кишечном микробиоме и способствовали признанию того, что микробные сообщества влияют на физиологию хозяина за пределами желудочно-кишечного тракта. В соответствии с концепцией «ось кишечник–легкие» микробиота кишечника играет важную роль в изменении функции легких (10, 11). Предполагается, что одним из механизмов этого влияния является продукция короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). В экспериментальном исследовании показано, что бутират, являясь продуктом микробной ферментации в толстом кишечнике, регулирует дифференцировку T–регуляторных клеток (12). Хотя всестороннее понимание механизмов, которые обуславливают эту взаимосвязь, еще не достигнуто, предполагается, что поддержание нормальной микробиоты кишечника или коррекция ее нарушений может вносить вклад в профилактику и лечение хронических респираторных заболеваний.

Результаты исследований показывают, что гельминтная инвазия модифицирует состав кишечных бактериальных сообществ, а микробиота, в свою очередь, способствует иммуномодулирующим эффектам паразитов. В эксперименте показано, что трансплантация

модифицированной гельминтом микробиоты при отсутствии экспериментальной инвазии снижает уровень провоспалительных цитокинов у мышей–реципиентов в модели бронхиальной астмы, что может рассматриваться как потенциальный подход в профилактике обострений данной патологии (13). Инвазия кишечными гельминтами, вероятно, увеличивает концентрацию продуцируемых бактериями КЦЖК, и, как следствие, способствует снижению аллергического воспаления в слизистой дыхательных путей. С другой стороны, данный механизм может способствовать развитию хронической паразитарной инвазии (12). В исследовании, проведенном с участием детей, страдающих инвазией *Opisthorchis felinus* (*O. felinus*), выявлено повышение содержания отдельных бактерий, участвующих в продукции КЦЖК и имеющих противовоспалительный потенциал (*Lachnospira*, *Ruminiclostridium*, *Eubacterium eligens*, *Faecalitalea*, *Barnesiella*), что демонстрирует возможности компенсаторного механизма микробиоты кишечника в поддержании гомеостаза при гельминтной инвазии (14). Что касается, аллергических болезней дыхательных путей, то трансплантация модифицированной гельминтом микробиоты увеличивает производства КЦЖК, снижает уровень провоспалительных цитокинов у мышей–реципиентов в модели БА, что может рассматриваться как более безопасный подход в профилактике обострений данной патологии (13). Несмотря на доказательства того, что пероральное введение КЦЖК ослабляет аллергическое воспаление в экспериментальных исследованиях, способы успешного предотвращения развития аллергии у человека остаются неясными. В настоящее время эффекты взаимодействия микробиоты и гельминтов в отношении контроля БА остаются в значительной степени неизвестными и поэтому необходимы дальнейшие исследования для подтверждения данной гипотезы. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для подтверждения данной гипотезы и изучение взаимного влияния гельминтов и микробиоты кишечника для поиска новых методов профилактики и лечения хронических неинфекционных заболеваний. В связи с этим становится актуальным исследование значения качественного и количественного состава микробиоты кишечника, и ее метаболического потенциала у детей и подростков, страдающих БА на фоне инвазии *O. felinus*.

БА относится к заболеваниям, широко распространенным в детском возрасте, являясь важной проблемой для здравоохранения, решение которой требует больших экономических затрат, обусловленных длительной и дорогостоящей медикаментозной терапией, оказанием экстренной и стационарной помощи, что сохраняет значимость проблемы в глобальной повестке медицинской науки. Для решения данной проблемы необходим поиск новых методов профилактики и лечения, основанных на персонализированной медицине. Проект направлен на исследование таксономического состава микробиоты и ее метаболической активности у детей, страдающих БА на фоне инвазии *O. felinus*, для идентификации ключевых факторов микробной природы и биомаркеров (метаболитов микробиоты — КЦЖК), имеющих клинко-патогенетическое значение в отношении БА.

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ПРОЕКТА

Установить клинко-патогенетическое значение микробиоты кишечника и ее метаболического потенциала у детей и подростков, страдающих БА на фоне инвазии *O. felinus*.

ЗАДАЧИ:

1. Изучить ассоциацию количественного и качественного состава кишечной микробиоты посредством ампликонного секвенирования с клиническими характеристиками

- БА у детей, включая функциональные параметры, степень контроля, объем базисной терапии, в том числе у пациентов, страдающих БА на фоне инвазии *O. felinus*;
2. Исследовать уровень и спектр КЦЖК при БА, в том числе протекающей на фоне инвазии *O. felinus* и после дегельминтизации;
 3. Установить взаимосвязь изменений в составе КЦЖК с клинико-функциональными особенностями БА, сочетанной с инвазией *O. felinus*.
 4. По результатам исследования предложить рекомендации по наблюдению детей и подростков с БА в эндемичных по описторхозу регионах.

Для реализации поставленных задач исследование будет выполнено в два этапа. Первый этап спланирован в дизайне «случай-контроль», в рамках которого будут включены 200 детей в возрасте 7-12 лет: группа 1 — дети с установленным диагнозом БА ($n = 50$); группа 2 — дети с установленным диагнозом БА на фоне инвазии *O. felinus* ($n = 50$); группа 3 — дети с инвазией *O. felinus* ($n = 50$); группа 4 — контрольная ($n = 50$). Второй этап будет выполнен в дизайне проспективного клинико-фармакологического исследования для оценки влияния антигельминтной терапии на динамику клинических симптомов и содержание КЦЖК у детей 7-12 лет с установленным диагнозом БА на фоне инвазии *O. felinus* ($n = 50$). Антигельминтная терапия будет проведена празиквантелом в дозе 60 мг/кг массы тела, проспективное наблюдение — 3 месяца.

В ходе исследования будут применены следующие методы и подходы:

1. Эпидемиологические: подготовка протокола исследования, разработка индивидуальных регистрационных карт (ИРК), формирование выборки участников исследования.
2. Клинико-anamнестические: сбор медицинского анамнеза, физикальное обследование пациентов. Оценка контроля БА (Asthma Control Test — АСТ).
3. Лабораторно-инструментальные: исследование функции внешнего дыхания на основании измерения объемных и скоростных показателей дыхания — спирометрия. Микроскопия образцов стула методом седиментации с использованием концентраторов «PARASEP». Метод газожидкостной хроматографии в образцах кала с целью определения КЦЖК (хроматографическая система Хромос ГХ-1000). Расчет абсолютного и относительного содержания уксусной (С2), пропионовой (С3) и масляной (С4) кислот, уровень изокислот.
4. Исследование микробиоты кишечника: выделение бактериальной ДНК из образцов стула. Ампликонное секвенирование микробиоты по маркерному фрагменту V4 гена бактериальной 16S рРНК.
5. Биоинформатический и статистический анализ.

Исследование будет выполнено в эндемичном по описторхозу регионе, что позволит сформировать выборку детей с инвазией *O. felinus*, в том числе в сочетании с БА. В свою очередь, тщательный сбор эпидемиологического анамнеза и двукратная микроскопия образцов стула с использованием одноразовых концентраторов «PARASEP» обеспечит качественную диагностику гельминтозов или отсутствие инвазии. Для проведения исследования будут использованы современные высокотехнологичные методы. Для оценки состава микробиоты кишечника будет использован метод ампликонного секвенирования 16S рРНК, позволяющий наиболее точно оценить таксономический состав исследуемых образцов и идентифицировать микроорганизмы, не поддающиеся культивированию в лабораторных условиях. Проект будет выполнен на базе СибГМУ, материально-техническая база которого позволяет проводить исследования на современном уровне. У руководителя проекта имеется опыт участия в эпидемиологических исследованиях. Соколовой Т.С. выполнено исследование «Влияние инвазии *Opisthorchis felinus* и дегельминтизации празиквантелом

на микробиоту кишечника у детей» (15). В рамках данного исследования выполнено определение состава микробиоты кишечника у детей с использованием современного метода идентификации микроорганизмов — технологии секвенирования 16S рРНК и биоинформатического анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ научных данных демонстрирует, что состояние микробиоты кишечника является одним из важнейших факторов, определяющих состояние здоровья человека, в том числе оказывает влияние на работу иммунологических механизмов развития аллергических болезней в детском возрасте. Дисбиотическое состояние микробиоты кишечника обусловлено не только изменениями структуры, но и нарушениями ее метаболизма. В соответствии концепцией «ось кишечник–легкие» поддержание нормальной микробиоты кишечника, коррекция ее нарушений, в том числе стратегии, направленные на повышение уровня КЦЖК в кишечнике, могут стать новым способом профилактики и лечения хронических респираторных заболеваний у детей.

В результате реализации проекта будут получены данные о таксономическом разнообразии кишечной микробиоты у детей, страдающих БА, в том числе на фоне инвазии *O. felinus*. В результате анализа полученных результатов будут выявлены ключевые микробиом-метаболические ассоциации, имеющие клиничко-патогенетическое значение в отношении контроля БА у детей. Значимость результатов будет заключаться в понимании роли микробиоты кишечника и ее метаболитов как факторов патогенетического влияния и модификации течения БА на фоне гельминтоза. Полученные данные могут быть использованы для создания новых технологий управления БА, основанных на иммуномодулирующем потенциале микробиоты кишечника, ее метаболитов и гельминтов. Клиничко-фармакологическое исследование и проспективное наблюдение пациентов после дегельминтизации позволит оценить динамику клинических показателей, метаболической активности микробиоты у детей с БА. Полученные данные будут иметь важное значение в разработке персонализированных подходов терапии пациентов, имеющих БА и описторхоз, в том числе подбор оптимальных схем дегельминтизации. На основании результатов исследования будут предложены рекомендации для практического здравоохранения по ведению детей с сочетанной патологией БА на фоне инвазии *O. felinus*.

Таким образом, полученные результаты, помимо их фундаментального значения, будут иметь прикладной характер и послужат для дальнейшей разработки персонализированных стратегий управления БА, что позволит оптимизировать современные методы лечения и контроля, способствовать улучшению качества жизни пациентов с астмой.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Becker, A.B., Abrams, E.M. Asthma guidelines: the Global Initiative for Asthma in relation to national guidelines / *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. — 2017. — Vol. 17, N 2. — P. 99-103. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000346.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики», 2012
3. Brosschot, T.P., Reynolds, L.A. The impact of a helminth-modified microbiome on host immunity / *Mucosal Immunol*. — 2018. — Vol. 11, N4. — P. 1039-1046. — DOI: 10.1038/s41385-018-0008-5. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29453411.

4. Zheng, D., Liwinski, T., Elinav, E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease / *Cell Res.* — 2020. — Vol. 30, N6. — P. 492-506. DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7.
5. Belkaid, Y. Role of the microbiota in immunity and inflammation / Y. Belkaid, T.W. Hand // *Cell.* — 2014. — Vol. 157, N 1 — P. 121–141. — DOI 10.1016/j.cell.2014.03.011.
6. Rook, G.A.W. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases / G.A.W. Rook // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2012. — Vol. 42, N 1. — P. 5–15. — DOI 10.1007/s12016-011-8285-8.
7. What can parasites tell us about the pathogenesis and treatment of asthma and allergic diseases / Bohnacker S, Troisi F, de Los Reyes Jiménez M, Esser-von Bieren J. // *Front Immunol.* — 2020. — N 11. P. 2106. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02106.
8. Microbiome responses to an uncontrolled short-term diet intervention in the frame of the citizen science project / N.S. Klimenko, A.V. Tyakht, A.S. Popenko [et al.] // *Nutrients* — 2018. — Vol. 10, N 5. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21461268/>
9. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study / M. Olivares, A. Benítez-Páez, G. de Palma [et al.] // *Gut Microbes.* — 2018. — Vol. 9, N 6. — P. 551–558. — DOI 10.1080/19490976.2018.1451276.
10. Marsland, B.J., Trompette, A., Gollwitzer, E.S. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease / *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Nov;12 Suppl 2:S150-6. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201503-133AW.
11. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis / Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L. [et al.] // *Nat Rev Microbiol.* 2017 Jan;15(1):55-63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142.
12. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells / Y. Furusawa, Y. Obata, S. Fukuda [et al.] // *Nature.* — 2013. — Vol. 504, N 7480. — P. 446–450. — DOI 10.1038/nature12721.
13. Intestinal microbiota contributes to the ability of helminths to modulate allergic inflammation / M.M. Zaiss, A. Rapin, L. Lebon [et al.] // *Immunity* — 2015. — Vol. 43, N 5. — P. 998.
14. The impact of *Opisthorchis felinus* infection and praziquantel treatment on the intestinal microbiota in children/ T.S. Sokolova, V.A. Petrov, I. V. Saltykova [et al.] // *Acta Tropica.* — 2021. — P. 105835. — DOI 10.1016/j.actatropica.2021.105835

РАЗРАБОТКА СИСТЕМ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ В ЗОНУ ИНФАРКТА МИОКАРДА, СОДЕРЖАЩИХ ИНФАРКТ- ЛИМИТИРУЮЩИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

**Организация: ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
ФГБОУ ВО Пспбгму им. И.П. Павлова Минздрава России**

**Проектная команда: Сонин Д.Л., Королев Д.В., Постнов В.Н., Чебуркин Ю.В.,
Минасян С.М. Истомина М.С., Шультмейстер Г.А., Полозов А.С., Мухаметдинов
Д.В., Наумов А.С., Капустина П.А.**

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца и ее важнейшая клиническая форма — инфаркт миокарда — характеризуются широкой распространенностью и являются основной причиной смертности в большинстве развитых стран мира. По данным Росстата, в России в 2019 г. от инфаркта миокарда умерли 54 730 человек.

В основе успешного лечения инфаркта миокарда лежат два определяющих фактора: быстрое восстановление кровотока (реперфузия) и эффективное терапевтическое воздействие на процессы постинфарктного ремоделирования. Ранняя реперфузия значительно снижает смертность от инфаркта миокарда и является ведущим методом борьбы с ишемическим повреждением миокарда. Успешно выполненная ранняя реваскуляризация предотвращает некроз половины объёма ишемизированного миокарда [25]. Для сравнения, при инфаркте миокарда без реваскуляризации сохраняется жизнеспособным только 23% миокарда, лежащего в зоне кровоснабжения инфаркт-связанной артерии. Однако, в случае возникновения феномена постишемического невосстановления кровотока (no-reflow) размер зоны некроза существенно увеличивается и инфаркт-лимитирующая эффективность ранней реваскуляризации уменьшается [9]. Возникновение феномена постишемического невосстановления кровотока (ФНК) после ЧКВ или тромболизиса, частота развития которого варьирует от 20 до 60% [2, 9], существенно ухудшает прогноз и ассоциировано с большей частотой появления ранних осложнений инфаркта миокарда, развития ремоделирования миокарда и более высокой летальностью. Разделяют два основных механизма развития no-reflow — это ишемическое и реперфузионное повреждение и дистальная эмболизация тромбами и кусочками атеросклеротической бляшки [6].

В последнее время результаты лечения больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) значительно улучшились, в первую очередь благодаря экстренной реваскуляризации миокарда, однако в случае крупноочагового ОИМ, особенно при инфарктах передне-перегородочной области, отдалённые результаты лечения могут быть неблагоприятными. У пациентов с передним крупноочаговым ОИМ почти в 30% развивается постинфарктное ремоделирование миокарда, приводящее к хронической сердечной недостаточности.

Причинами неблагоприятного исхода может быть промедление с реваскуляризацией, а также другие факторы, в том числе ишемическое и реперфузионное повреждение (ИРП) миокарда, которое неизбежно возникает после успешного стентирования и тромболитической терапии.

Проблема защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения сохраняет свою актуальность, хотя насчитывает уже десятилетия настойчивого поиска адьювант-

ной фармакологической терапии при проведении первичного чрескожного коронарного вмешательства [6]. Базируясь на экспериментальных данных, были предложены два основных способа кардиопротекции для улучшения результатов ранней реперфузии: ишемическое и фармакологическое посткондиционирование.

Клинические исследования показали, что ишемическое посткондиционирование не влияет на течение острого инфаркта миокарда [3]. Тогда как проблема фармакологической кардиопротекции пока не решена и остаётся актуальной [6, 8]. В экспериментальных исследованиях было показано, что такие терапевтические средства как аденозин, нитраты, в-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, предсердный натрийуретический пептид, различные донаторы NO, никорандил, циклоспорин А, противодиабетические препараты и др. (миметики ишемического посткондиционирования) уменьшают размер инфаркта миокарда [15].

Проблема трансляции в клинику кардиопротективных препаратов вызвана их низкой эффективностью и возникала со всеми кардиопротективными препаратами при исследовании их эффекта в клинической практике [9]. При попытках транслировать фармакологические и нефармакологические способы кардиопротекции многие методы лечения на начальных этапах в небольших исследованиях фазы I/II продемонстрировали положительные результаты, но показали нейтральные результаты при тестировании в крупных рандомизированных исследованиях. Предложены разные возможные причины неудач, такие как неадекватно выбранные животные модели и дизайн исследования, а также способы, дозы и время введения тестируемых препаратов, за пересмотром которых последуют новые экспериментальные исследования с теми же препаратами.

Другое объяснение заключается в том, что патогенез ишемического и реперфузионного повреждения ведущий к гибели миокарда сложный и состоит из множества механизмов. Ингибирование одного или двух механизмов повреждения оказалось недостаточным, чтобы значимо уменьшить размер инфаркта миокарда в клинических исследованиях. Сейчас обсуждается концепция кардиопротекции с применением препаратов, действующих сразу на разные механизмы постишемического повреждения миокарда и развития феномена невосстановленного кровотока [15].

Целью такой терапии может стать защита не только кардиомиоцитов, а сосудов, нейронов и фибробластов.

Таким цитопротектором, влияющим на несколько механизмов постишемического повреждения тканей, является ингибитор фосфолипазы A2 квинакрин. Механизм инфаркт-лимитирующего эффекта квинакрин опосредован одновременным влиянием на разные механизмы повреждения, а не только ингибированием PLA2 в миокарде [13]. Так, квинакрин вызывает блокаду Na-Ca ионного насоса, ингибирование агрегации тромбоцитов, стабилизацию нейтрофилов (кортикостероид-подобный эффект), антагонизм действию брадикинина, оказывает антиоксидантное, антихолинестеразное и симпатолитическое действие [30].

В экспериментальных исследованиях было показано, что квинакрин не только уменьшает выраженность повреждения вызванного ишемией и реперфузией [32, 40], а также обладает противовоспалительным [30] и нейромодулирующим действием [21]. Механизм противовоспалительного эффекта квинакрин определяется его ингибирующим действием на активацию иммунных клеток [30], это, в свою очередь, уменьшает вторичное повреждение миокарда. В литературе, посвящённой механизмам возникновения ФНК, накапливаются данные, свидетельствующие об участии резидентных тучных клеток в механизме его развития с первых минут восстановления кровотока. На модели ишемически-реперфузионного повреждения миокарда собаки было показано, что резидентные тучные клетки активируются в начале реперфузии миокарда и быстро высвобождают гистамин, TNF- α (фактор

некроза опухоли — альфа), IL-1 (интерлейкин-1) и простагландины [19]. TNF- α вызывает экспрессию ICAM-1 на эндотелии, что приводит к миграции нейтрофилов в повреждённый миокард, вызывая его вторичное повреждение. Кроме того, TNF- α опосредует разрушение гликокаликса, что приводит к ещё большей адгезии лейкоцитов и увеличению отёка [8]. Большие количества гистамина, серотонина, а также протеаз, повышают сосудистую проницаемость, а также вызывают отёк и нарушение микроциркуляции, усиливая нарушение перфузии [22]. Механизм дегрануляции тучных клеток связывают с их активацией свободными радикалами, которые образуются в большом количестве в начале реперфузии [38].

Наши исследования на модели воспаления, вызванного свободными радикалами под фотодинамическим воздействием на кожу, показали защитный эффект квинакрин, проявляющийся в уменьшении активации тучных клеток подкожной соединительной ткани и полном восстановлении кровотока в зоне повреждения (статья в печати). В этом исследовании мы сравнивали эффекты ещё двух препаратов: гидрокортизона (глюкокортикостероидное средство) и этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол, антиоксидант). Последние два препарата тоже уменьшали активацию тучных клеток, но в меньшей степени влияли на восстановление кровотока. Нами были сделаны выводы о том, что квинакрин положительно влияет на тканевую перфузию, обладая противовоспалительным действием, он может быть использован в некоторых клинических ситуациях, таких как острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт и другие. Перспективным представляется сочетанное использование квинакрин и этилметилгидроксипиридина сукцината, который в большей степени предотвращал активацию тучных клеток, чем квинакрин, с целью достижения противовоспалительного и антиоксидантного эффектов. На модели ишемии/реперфузии миокарда крысы *in vivo* нами показан инфаркт-лимитирующий эффект квинакрин в сравнении с группой контроля ($48 \pm 11\%$ и $66 \pm 12\%$ соответственно, $p=0,0111$), введённого внутривенно в самом начале реперфузии (патент на изобретение № 2716596).

Проблема уменьшения неспецифического иммунного ответа при инфаркте миокарда является актуальной темой исследования [5, 23, 25]. Эффективность противовоспалительного эффекта квинакрин будет оцениваться по функциональной активности резидентных тучных клеток миокарда и уровню гистамина в эффуенте от изолированного сердца крысы в опытах *ex vivo*. Поскольку тучные клетки являются одними из первых резидентных иммунных клеток миокарда, которые активируются с первых минут реперфузии активными формами кислорода (неспецифическая активация) в момент их взрывной продукции, что совпадает с нарушением коронарного кровотока, которая проявляется вначале гиперемией в первые минуты реперфузии, а затем сменяется гипоперфузией. Факт быстрой дегрануляции ТК с наступлением реперфузии удалось установить путём измерений содержания гистамина в коронарном синусе сразу после ишемии. В начале реперфузии высвобождается не весь гистамин, а не более 20% [19]. Поэтому мы предполагаем, что стабилизация ТК в самом начале реперфузии может уменьшить нарастание микроциркуляторных нарушений. В экспериментальных исследованиях была показана кардиопротективная эффективность антигистаминных препаратов и препаратов стабилизирующих мембрану тучных клеток: гидрокортизона (стабилизатор мембран тучных) [14], кетотифена (стабилизатор мембран тучных клеток и H₁- антигистаминное средство), фамотидина (H₂- антигистаминное средство [7]). Кроме того, было показано, что экзогенный и эндогенный гистамин увеличивает ишемически-реперфузионное повреждение [10, 36]. В то же время есть публикации, свидетельствующие об отсутствии эффекта от блокады гистаминовых рецепторов [20] и даже о защитном эффекте гистамина при ишемии-реперфузии миокарда [16].

В последние годы возобновился интерес к никорандилу. Есть основания для продолжения исследований его защитного эффекта, которые заключаются в новых положительных

результатах последних исследований кардиопротективной эффективности никорандила [31, 41]. Никорандил относится к препаратам фармакологического посткондиционирования, инфаркт-лимитирующий эффект которого определяется активацией митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов. С учётом двойного механизма действия никорандила (миметик ишемического посткондиционирования и вазодилататор) и разных механизмов действия квинакрина, возможно их сочетанное применение в качестве адьювантной терапии при реперфузии миокарда.

Ещё одним перспективным препаратом в сочетании с квинакрином или никорандилом для адьювантной терапии является отечественный ингибитор киназы легких цепей миозина, пептид ПИК7, который был синтезирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России [1]. На данный момент ещё не получены экспериментальные результаты кардиопротективной эффективности пептида ПИК7.

Повысить инфаркт-лимитирующий эффект квинакрина возможно путём таргетной доставки препарата в зону повреждения. В последние 10 лет концепция направленной доставки кардиопротекторов, имеющих различные механизмы действия, в ишемизированный миокард дополнилась рядом экспериментальных исследований, что свидетельствует о нарастании интереса к данной научной проблеме [17, 26]. Так, на моделях ишемии-реперфузии миокарда у грызунов показаны положительные эффекты направленной доставки в миокард ингибитора митохондриальной поры циклоспорина А, ингибитора ГМГ-КоА редуктазы питавастатина, плазмиды сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и малой интерферирующей РНК против Nox2-NADPH оксидазы. Для доставки этих и других действующих веществ в миокард в основном используются органические наноразмерные носители — липосомы, дендримеры, полимерные глобулы. Кроме того, получены данные о повышении эффективности клеточной терапии ишемического повреждения миокарда с помощью магнитоуправляемой задержки нагруженных магнитными наночастицами стволовых клеток в зоне повреждения [37]. Направленная доставка кардиопротективных субстанций в миокард позволит решить имеющуюся клиническую проблему за счет усиления их полезного кардиопротективного действия и ослабления системных побочных эффектов препаратов, что делает данную проблему актуальной. Возможность использования липосом и альбуминовых наночастиц в качестве носителей лекарственных средств для доставки в зону ишемии-реперфузии миокарда остается малоизученной [23]. Преимущества альбуминовых наночастиц состоит в их низкой токсичности и высокой эффективности в направленной доставке противоопухолевых препаратов [18, 27]. На сегодняшний день более сотни клинических трайлов на разной стадии завершения направлены на изучение эффективности и безопасности направленной доставки противоопухолевых препаратов с использованием альбуминовых наночастиц и ни одного исследования с их использованием для направленной доставки кардиопротективных препаратов в миокард (по данным <https://clinicaltrials.gov>). В то же время альбуминовые частицы рассматриваются как возможный наноноситель для направленной доставки препаратов в инфаркт миокарда [29]. Различия в физико-химических свойствах между альбуминовыми наночастицами и липосомами по скорости десорбции и разрушения носителей позволит проследить зависимость инфаркт-лимитирующего эффекта и проявления побочных эффектов в зависимости от лекарственной формы квинакрина и других тестируемых препаратов. Вопросы эффективности доставки тестируемых препаратов от физико-химических свойств наночастиц (размер, заряд, химический состав и скорость десорбции) будут изучаться в настоящем проекте, а также эффективность адресной доставки по сравнению с пассивной доставкой и физическим способом разрушения липосом ультразвуком в зоне повреждения миокарда.

Ранее нами была предложена концепция направленной доставки в инфаркт миокарда [20]. Иммуобилизация препарата на наночастице имеет целый ряд преимуществ: контролируемое высвобождение препарата, снижение его токсичности и побочных эффектов, повышение растворимости и стабильности. Локальное накопление нагруженных препаратом наночастиц может быть усилено посредством функционализации наночастицы лиандом, который обеспечит связывание с соответствующим рецептором или молекулой на повреждённом миокарде, что обеспечит градуальное высвобождение иммуобилизованного препарата.

На основе данных Проекта 2014 (14-15-00473) нами было обосновано использование двух типов органических наноразмерных носителей для таргетной доставки в миокард — наночастиц хитозана и органокремнезема. Было показано, что внутривенное введение наночастиц немодифицированного хитозана субмикронного размера и органокремнезема не нарушают системной гемодинамики и не вызывают внутрисосудистого гемолиза, а также не вызывает сдвигов в гематологических и биохимических показателях крови в течение двух недель наблюдения. Однако, при введении наночастиц органокремнезёма и немодифицированного хитозана наблюдалась дозозависимая общетоксическая реакция в виде снижения прибавки веса у крыс в течение срока наблюдения. Небольшая часть наночастиц хитозана задерживалась в лёгких, в которых, как и в печени, образовывались редкие гранулёмы со средним размером $0,001 \pm 0,004$ мкм². Эти данные свидетельствуют о том, что выбранные наночастицы имеют относительно продолжительный срок биодegradации (более двух недель), сопровождающейся общетоксической реакцией на внутривенное введение, что требует дальнейшего изучения их биологической безопасности в хроническом эксперименте.

В литературе описаны единичные удачные опыты использования пассивной направленной доставки кардиопротективных препаратов внутри липосом. Так, аденозин, упакованный в липосомы, был эффективнее свободного аденозина в ограничении размера инфаркта миокарда [35] и при этом демонстрировал меньше побочных эффектов на системную гемодинамику. В другой работе было показано, что липосомная форма антиоксиданта эмоксипина эффективнее свободного эмоксипина в ограничении выраженности ишемически-реперфузионного повреждения изолированного сердца крысы [4]. Принципиально иной способ локального увеличения концентрации лекарственного средства в инфаркте миокарда предложен Li et al. [39] с использованием липосом чувствительных к ультразвуку. Суть описанного подхода заключается в фокусировке ультразвукового луча в зоне ишемии миокарда одновременно с внутривенным введением чувствительных к ультразвуку липосом, которые непрерывно поступая с кровотоком в приграничную с инфарктом зону тут же разрушаются под воздействием ультразвука. В наших исследованиях на модели ишемии/реперфузии миокарда крысы *in vivo* было показано повышенное накопление флуорофора индоцианина зелёного в инфаркте миокарда [33]. Известно, что индоцианин зелёный, введённый внутривенно, связывается с липопротеинами плазмы и переносится с липопротеинами высокой и низкой плотности. ЛПВП содержат Apo A1 липопротеин, который использовался для адресной доставки флуорофора (sulfo-Cy5.5 NHS ester) в инфаркт миокарда.

ЦЕЛЬ, ЗАДАЧИ И ПРЕДМЕТ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Предметом изучения настоящего проекта является разработка нового способа защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения, основанного на таргетной доставке кардиопротективных препаратов. Основное действующее вещество — ингибитор фосфолипазы А2 квинакрин, который уменьшает размер инфаркта миокарда. Основная

гипотеза состоит в том, что повышение эффективности кардиопротекции квинакринина возможно при увеличении его концентрации в области повреждённого миокарда.

В разрабатываемом способе защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения, квинакринин будет основным действующим веществом, который уменьшает размер инфаркта миокарда в наших экспериментах на 30%. Хотя это и существенное уменьшение, при трансляции этих результатов в клиническую практику мы можем обнаружить меньший кардиопротективный эффект.

Ранее нами была предложена концепция направленной доставки в инфаркт миокарда [20]. Имобилизация препарата на наночастице имеет целый ряд преимуществ: контролируемое высвобождение препарата, снижение его токсичности и побочных эффектов, повышение растворимости и стабильности. Локальное накопление нагруженных препаратом наночастиц может быть усилено посредством функционализации наночастицы лигандом, который обеспечит связывание с соответствующим рецептором или молекулой на повреждённом миокарде, что обеспечит градуальное высвобождение иммобилизованного препарата. В литературе описаны единичные удачные опыты использования пассивной направленной доставки кардиопротективных препаратов внутри липосом. Так, аденозин, упакованный в липосомы, был эффективнее свободного аденозина в ограничении размера инфаркта миокарда [35] и при этом демонстрировал меньше побочных эффектов на системную гемодинамику. В другой работе было показано, что липосомная форма антиоксиданта эмоксипина эффективнее свободного эмоксипина в ограничении выраженности ишемически-реперфузионного повреждения изолированного сердца крысы [4]. Принципиально иной способ локального увеличения концентрации лекарственного средства в инфаркте миокарда предложен Li et al [39] с использованием липосом чувствительных к ультразвуку. Суть описанного подхода заключается в фокусировке ультразвукового луча в зоне ишемии миокарда одновременно с внутривенным введением чувствительных к ультразвуку липосом, которые непрерывно поступая с кровотоком в приграничную с инфарктом зону тут же разрушаются под воздействием ультразвука.

Преимущество липосом состоит в их низкой токсичности. Отрицательные свойства липосомальных форм препаратов заключаются в нестабильности липосом в кровотоке, плохая растворимость ряда лекарственных средств, а также в быстром высвобождении лекарственного средства. В качестве альтернативных транспортеров для препаратов с антиишемическим действием нами рассматриваются альбуминовые наночастицы (АНЧ). Предполагается, что АНЧ должны обладать всеми необходимыми свойствами биodeградируемых наночастиц по типу конъюгатов полимера с препаратом. При этом вопрос об эффективности направленной доставки кардиопротекторов в зону ишемии, а также способа иммобилизации препаратов на АНЧ практически не изучены.

Известно, что квинакринин, введённый внутривенно связывается с альфа-1-кислым гликопротеином (КГП) с высокой афинностью [42]. Учитывая то, что КГП это острофазовый белок, который накапливается в повреждённой ткани, поступление не связанного с наночастицами квинакринина в инфаркт миокарда будет определяться скоростью накопления КГП в инфаркте. Выдвигаемая нами гипотеза состоит в том, что иммобилизация квинакринина на наночастице позволит увеличить его накопление в месте повреждения за счёт пассивного и активного транспорта минуя процесс связывания и высвобождения с КГП.

При решении этой задачи будет проведено сравнительное исследование эффективности направленной доставки на двух типах наночастиц: липосомах и АНЧ. Для таргетной доставки будут использоваться химические способы в виде функционализации наночастиц лигандами и физический способ разрушения липосом в зоне ишемического и реперфузионного повреждения. Следующая гипотеза состоит в том, что комбинация двух препаратов

с разными механизмами действия повысит эффективность защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. Нами предлагается провести сравнительное исследование инфаркт-лимитирующей эффективности следующих сочетаний:

- квинакрина с этилметилгидроксипиридином сукцинатом (ЭС);
- квинакрина с никорандилом;
- квинакрина с пептидом ПИК7;
- никорандила с ПИК7;
- никорандила с ЭС.

После сравнительной оценки эффективности в ограничении размера инфаркта связанного с наночастицами квинакрина с его свободной формой (в растворе), а также его сочетания с ЭС и никорандилом будет отобран оптимальный носитель и действующее вещество для дальнейшего исследования безопасности и эффективности кардиопротекции в хроническом эксперименте. В последующих острых экспериментах на свиньях будет решаться задача по сравнительной оценке эффективности и безопасности двух путей введения тестируемых препаратов — интракоронарное и внутривенное введение, влияние вводимых препаратов на размер инфаркта миокарда и антиаритмический эффект.

Квинакрин является ингибитором ацетилхолинэстеразы, эффект которого усиливается при локальном воздействии препарата на ганглионарные сплетения предсердий (собственные данные). Для оценки влияния липосомального квинакрина на тонус автономной нервной системы, планируется отработать методику оценки барорецепторного рефлекса у наркотизированных крыс с помощью болюсного введения мезатона. После отработки методики оценки барорефлекса планируется оценить эффективность барорецепторного рефлекса на фоне действия свободного и инкапсулированного в липосомы квинакрина в сравнении с прозеринем. Ожидается, что действие липосомальных форм квинакрина и прозерина на автономную нервную систему вызовут увеличение выраженности барорецепторного ответа по сравнению со свободными формами препаратов (в растворе). По выраженности кардиоохронотропного компонента барорецепторного ответа можно будет судить об изменении в симпато-вагусном балансе. Изменения в сторону увеличения тонуса парасимпатической нервной системы ответит на вопрос о наличии нейромодулирующего влияния квинакрина на миокард и тонус коронарных сосудов. Важность и актуальность изучения нейронального механизма регуляции сосудистого тонуса в зоне риска при реперфузионном повреждении миокарда вызвана возникновением и стремительным прогрессированием феномена невосстановления кровотока в первые 2 часа реперфузии. Считается, что активные формы кислорода и норадреналин приводят к сокращению перicyтов и блокаде капилляров, что делает невозможным доставку кардиопротективных препаратов в зону повреждения [9, 28]. Мы предполагаем, что одним из механизмов действия квинакрина, приводящего к вазодилатации и восстановления кровотока при воспалении, является увеличение тонуса парасимпатической нервной системы и уменьшение активности симпатической нервной системы, что приводит к вазодилатации и улучшению микроциркуляции.

Использование ЭС (мексидол, мексикор) обусловлено необходимостью защиты тканей от активных форм кислорода, формирующихся в больших количествах в первые минуты реперфузии. Свободные радикалы повреждают миокард и активируют тучные клетки и перicyты [28]. Это приводит к нарушению микроциркуляции вплоть до стаза крови. По нашим данным, ЭС уменьшает активацию тучных клеток, вызванную активными формами кислорода, и мы планируем дополнить им терапию квинакрина. Использование ингибитора киназы легких цепей миозина, пептида ПИК7 [1] обусловлено повышенной проницаемостью сосудов при инфаркте миокарда и ФНК, и возможной пользы от ингибирования КЛЦМ [24], мы считаем целесообразно изучить его влияние на проницаемость коронарных сосудов в мо-

дели ишемии и реперфузии миокарда и его инфаркт-лимитирующую эффективность в сочетании с другими тестируемыми препаратами. Выбор никорандила обусловлен его двойным действием на миокард: инфаркт-лимитирующим эффектом за счёт активации АТФ-чувствительных митохондриальных калиевых каналов и вазопротективным, восстанавливающий кровоток за счёт усиления синтеза оксида азота и вазодилатации. Вышесказанное обосновывает необходимость сравнения эффектов препаратов и их сочетаний, влияющих на разные механизмы вторичного повреждения миокарда, вызванного повышенной генерацией активных форм кислорода и последующим высвобождением провоспалительных медиаторов и ферментов (гистамин, брадикинин, TNF-альфа и фосфолипаза А2) на модели ишемически-реперфузионного повреждения миокарда в свободной форме и связанным с наночастицами. Согласно руководству по изучению эффективности кардиопротективных воздействий, основной конечной точкой в исследованиях по кардиопротекции должен быть размер инфаркта миокарда, оцененный гистохимически с последующей планиметрией [12]. На размер инфаркта миокарда и выраженность феномена невосстановленного кровотока влияет продолжительность реперфузии. Для острых экспериментов на крысах на первом этапе оценки инфаркт-лимитирующего эффекта тестируемых препаратов время реперфузии составит 120 минут, которых достаточно для поставленной задачи [12]. На следующих этапах необходимо доказать, что выбранный способ кардиопротекции уменьшает постинфарктное ремоделирование и защищает животное от последующего развития хронической сердечной недостаточности. Следовательно, для решения этой задачи время реперфузии будет увеличено от 24 часов, для оценки величины феномена невосстановления кровотока на этом сроке наблюдения и до 28 дней для наблюдения за влиянием кардиопротекции на процессы ремоделирования миокарда и функциональные параметры левого желудочка (эхокардиография). Результаты этого исследования позволят спрогнозировать риск возникновения у пациентов постинфарктной хронической сердечной недостаточности при выбранном способе кардиопротекции. Поскольку нами выбран квинакрин, который обладает противовоспалительным эффектом, гипотетически он может негативно повлиять на дальнейшее заживление, замедляя процесс рубцевания и увеличивая размер рубца. Учитывая то, что иммобилизация квинакрина на наночастицах, возможно, будет увеличивать его нахождение в крови, вероятность замедления процессов заживления и риска ремоделирования миокарда повышается. Таким образом, исследование кардиопротективной эффективности тестируемых препаратов на хронической модели ишемии и реперфузии миокарда позволит определить безопасность разрабатываемого способа защиты.

Разрабатываемый способ кардиопротекции предполагается применять непосредственно в момент реваскуляризации, когда баллонный катетер будет располагаться в инфаркт-связанной коронарной артерии. Начало внутривенного введения тестируемых препаратов предполагается одновременно или за несколько минут раньше восстановления кровотока по коронарной артерии. В литературе сравниваются два пути введения препаратов адъювантной терапии при пЧКВ: внутривенный и внутрикоронарный. В настоящем исследовании планируется сравнительная оценка эффективности внутривенного и внутрикоронарного введения тестируемых препаратов и их сочетаний на свиньях при моделировании ишемии и реперфузии миокарда.

Таким образом, целью настоящего исследования является разработка нового способа уменьшения необратимого ишемического-реперфузионного повреждения миокарда путем направленной доставки квинакрина и его комбинации с другими препаратами.

Для реализации поставленной цели будут выполнены следующие задачи:

1) Провести сравнительное исследование эффективности ингибитора фосфолипазы А2 квинакрина, никорандила и их сочетаний с этилметилгидроксипиридина сукцинатом

и пептидом ПИК7 на модели острой ишемии миокарда крысы *in vivo*. На модели ишемии-реперфузии миокарда крысы *in vivo* будет изучена эффективность препаратов в уменьшении размера инфаркта миокарда и уменьшении проницаемости сосудистой стенки в зоне риска после 30-минутной ишемии и двухчасовой реперфузии (согласно описанной ранее методике [33]). При гистохимической оценке размера инфаркта на тех же срезах миокарда будет количественно оцениваться выраженность стаза крови и степень функциональной активности резидентных тучных клеток миокарда. Таким образом, основной конечной точкой острых экспериментов *in vivo* при оценке кардиопротективной эффективности препаратов на крысах будут размер инфаркта миокарда (отношение зоны некроза к зоне риска), размер зоны невосстановленного кровотока (отношение зоны ФНК к зоне риска), включая выраженность стаза в зоне некроза, и степень функциональной активности резидентных тучных клеток (ТК).

Планируется оценить инфаркт-лимитирующую эффективность следующих препаратов и их комбинаций:

- ингибитор PLA2 квинакрин (мепакрин);
- квинакрин + антиоксидант этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексикор, мексидол);
- квинакрин + ингибитор киназы легких цепей миозина пептид ПИК7;
- активатор АТФ-зависимых калиевых каналов никорандил;
- никорандил + ЭС;
- никорандил + пептид ПИК7.

Данные, полученные на этом этапе, будут использованы в выборе кардиопротектора (или комбинации препаратов) для дальнейшей разработки способа кардиопротекции и оценки его эффективности в хроническом эксперименте.

Провести сравнительное исследование эффективности ингибитора фосфолипазы А2 квинакрин, никорандила и их сочетаний с этилметилгидроксипиридина сукцинатом и пептидом ПИК7 на модели изолированного сердца крысы, перфузируемом по Лангендорфу с воспроизведением глобальной ишемии и последующей реперфузии. На модели перфузии изолированного сердца крысы по Лангендорфу с воспроизведением глобальной ишемии миокарда (продолжительностью 30 минут) с последующей реперфузией будет изучено воздействие тестируемых препаратов на активацию ТК по степени функциональной активности (гистологическими и биохимическими методами). Тестируемые препараты при этом будут вводиться в миокард в момент начала реперфузии путём их добавления в раствор Кребса-Хенселейта, которым осуществляется перфузия изолированного сердца на аппарате Лангендорфа. В контрольной группе данные препараты вводятся не будут. Использование модели ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы *ex vivo* позволит измерить уровень секретлируемого тучными клетками гистамина (в оттекаемом перфузате), исключить влияние центральных нейрогуморальных факторов, компонентов крови (включая тромбоциты и лейкоциты), а также точнее задавать необходимую концентрацию действующих веществ. Из литературных данных известна динамика концентрации квинакрин в плазме крови после его внутривенного введения [11]. Эти данные будут использованы для расчёта концентрации квинакрин в этих экспериментах. Оценка выраженности повреждения, вызванного ишемией-реперфузией, в опытах с изолированным сердцем будет проводиться также, как и в опытах *in vivo*: по результатам флуоресцентной томографии (накопление флуорофора индоцианина зелёного в зоне риска) и гистохимического анализа (ТТС-окраска для определения объёма необратимого повреждения). Также будет выполнено гистологическое исследование миокарда для установления корреляции между выраженностью проницаемости сосудистой стенки с выраженностью дегрануляции ТК и размером зоны

необратимого повреждения миокарда. Соотношение функциональной активности тучных клеток с размером зоны необратимого повреждения и размером зоны невосстановленного «кровотока» (объёмной скорости перфузии) позволит доказать или исключить связь между тяжестью постишемического повреждения и степенью дегрануляции ТК (начальной реакции резидентных иммунных клеток). Отсутствие некроза миокарда и низкая активность ТК в зоне риска при использовании тестируемых препаратов, будет свидетельствовать о роли иммунокомпетентных клеток в формировании повреждения.

Разработать синтез липосом, содержащих Apo-A1-липопротеин. Оценить их физико-химические свойства и динамику десорбции действующего вещества в буфере/плазме крови или цельной крови.

Разработать синтез наночастиц альбумина и способ иммобилизации квинакринина и флуорофора индоцианина зелёного: физической адсорбцией, координационно-ионными методами и инкапсуляции в липосомы.

Изучить биосовместимость комплексов наночастица-действующее вещество *in vivo* путём внутривенного введения суспензии тестируемого комплекса препарат-наночастица. Одним из побочных эффектов выбранных препаратов, если действующее вещество квинакринин, является снижение частоты сердечного ритма и понижение артериального давления. Побочный эффект может помешать увеличить дозу для достижения максимального защитного эффекта препарата. Одним из важных преимуществ направленной доставки является уменьшение или предотвращение возникновения побочного эффекта при одновременном достижении высокой дозы препарата в органе-мишени. Ранее нами было показано уменьшение выраженности побочного эффекта при предварительной сорбции аденозина на НЧК-ПОС, проявлявшееся в сглаживании снижения артериального давления при внутривенном введении [34]. Планируется оценить снижение побочного эффекта при иммобилизации действующих веществ на исследуемых наноносителях при внутривенном введении комплекса наночастица-препарат в сравнении с несвязанным препаратом.

Исследовать кинетику десорбции действующих веществ с поверхности наночастиц в зависимости от типа иммобилизации. В зависимости от химической структуры действующего вещества и наночастицы возможны два или три варианта иммобилизации с различной степенью прочности связи. Различные способы иммобилизации позволят нам изучить влияние скорости высвобождения действующего вещества на его инфаркт-лимитирующий эффект. В зависимости от результата, будет выбран наиболее эффективный вариант иммобилизации препарата на наночастице. Данный этап исследования будет выполнен *ex vivo*, и по его результатам будут выбраны оптимальные варианты иммобилизации действующих веществ.

В остром эксперименте *in vivo* на крысах сравнить инфаркт-лимитирующий эффект направленной доставки исследуемых препаратов в свободной форме и иммобилизованных на наноразмерных носителях в опытах с моделированием ишемии-реперфузии миокарда. Основным этапом исследования является оценка кардиопротективной эффективности комплексов препарат-наночастица, основным оценочным критерий — инфаркт-лимитирующее действие данных комплексов в сравнении с препаратами в свободной форме.

В остром эксперименте на модели перфузии изолированного сердца крысы по Лангендорфу сравнить инфаркт-лимитирующий эффект пассивной направленной доставки исследуемых препаратов в свободной форме и иммобилизованных на наноразмерных носителях в опытах с моделированием ишемии-реперфузии миокарда. Основным этапом исследования является оценка кардиопротективной эффективности комплексов препарат-наночастица, основным оценочным критерий — инфаркт-лимитирующее действие данных комплексов в сравнении с препаратами в свободной форме.

Оценить влияние эффекта направленной доставки исследуемых лекарственных средств на поздние проявления ишемического повреждения миокарда (ремоделирование, хроническая сердечная недостаточность) в хроническом эксперименте (моделирование инфаркта миокарда на свиньях) с использованием исследуемых наноносителей, вводимых системно и внутрикoronарно во время реперфузии миокарда. Нами планируется оценить эффективность направленной доставки тестируемых препаратов, выбранных на этапе проведения острых экспериментов, в хроническом эксперименте с моделированием ишемии-реперфузии миокарда, с последующей оценкой размера рубцовой зоны и функционального состояния левого желудочка с помощью эхокардиографии, а также патоморфологическая оценка выраженности постинфарктного ремоделирования левого желудочка на аутопсии в сравнении с группой контроля и группой, где будет вводиться препарат в свободной форме. Выраженность ремоделирования левого желудочка будет оцениваться путем морфометрии гистологических препаратов миокарда, окрашенных тропными к соединительной ткани красителями (трихром по Массону, пикросириус красный).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя, в данном проекте будут разработаны методы иммобилизации кардиопротекторов на поверхности органических наночастиц, будут описаны кинетики связывания-высвобождения действующих веществ, изучена цитотоксичность и гемосовместимость свободных наночастиц и наночастиц с иммобилизованными препаратами. Также будут получены данные о биораспределении наночастиц и их биосовместимости. Будут экспериментально получены данные о влиянии свободных и иммобилизованных препаратов на размер инфаркта. В работе будут использованы современные методы исследования. При оценке безопасности *in vivo* и *ex vivo* будут регистрироваться функциональные параметры и использованы патоморфологические методы. Инфаркт-лимитирующая эффективность будет изучена в острых и хронических экспериментах на модели ишемии-реперфузии миокарда у крыс с физиологическим мониторингом и оценкой размера инфаркта гистохимическим методом. Для оценки исходов в хронических экспериментах будет использоваться эхокардиография высокого разрешения. Выраженность ремоделирования левого желудочка будет оцениваться путем морфометрии гистологических препаратов миокарда, окрашенных тропными к соединительной ткани красителями (трихром по Массону, пикросириус красный).

Ожидается, что разрабатываемый способ кардиопротекции при первичном коронарном вмешательстве приведёт к снижению риска летального исхода от инфаркта миокарда и снижению числа случаев возникновения постинфарктной хронической сердечной недостаточности. Социально-экономический эффект этой фундаментально-прикладной научной деятельности будет в спасении человеческих жизней и снижении инвалидизации населения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Арзамасцев Е. В. [и др.]. Proteolytically stable nonapeptide capable of preventing an increase in hyperpermeability of vascular endothelium // 2019.
2. Газарян Г. А., Захаров И. В., Ермолов А. С. Ранняя инвазивная тактика лечения больных с различными формами нестабильной стенокардии // Медицинский алфавит. 2021. № 4 (0). С. 7–11.
3. Маслов Л. Н., Карпов Р. А. Перспективы использования лигандов каннабиноидных рецепторов для лечения метаболического синдрома и атеросклероза: анализ экспе-

- риментальных и клинических данных // Вестник Российской академии медицинских наук. 2017. № 1 (72). С. 59–65.
4. Торопова Я. Г. Экспериментальное обоснование использования липосомальной формы эмоксипина (производного 3-оксипиридина) для коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда 2013. С. 116.
 5. Andreadou I. [и др.]. Immune cells as targets for cardioprotection: new players and novel therapeutic opportunities // *Cardiovascular Research*. 2019. № 7 (115). С. 1117–1130.
 6. Annibali G. [и др.]. «No-Reflow» Phenomenon: A Contemporary Review // *Journal of Clinical Medicine*. 2022. № 8 (11). С. 2233.
 7. Asanuma H. [и др.]. Blockade of histamine H2 receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2006. № 5 (40). С. 666–674.
 8. Becker D., Deller T., Vlachos A. Tumor necrosis factor (TNF)-receptor 1 and 2 mediate homeostatic synaptic plasticity of denervated mouse dentate granule cells // *Scientific Reports*. 2015. № 1 (5). С. 12726.
 9. Bell R. M. [и др.]. Remote ischaemic conditioning: defining critical criteria for success—report from the 11th Hatter Cardiovascular Workshop // *Basic Research in Cardiology*. 2022. № 1 (117). С. 39.
 10. Bhattacharya K. [и др.]. Mast Cell Deficient W/W^v Mice Have Lower Serum IL-6 and Less Cardiac Tissue Necrosis Than Their Normal Littermates following Myocardial Ischemia-Reperfusion // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2007. № 1 (20). С. 69–74.
 11. Björkman S., Ove Elisson L., Gabrielsson J. Pharmacokinetics of Quinacrine after Intrapleural Instillation in Rabbits and Man // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011. № 3 (41). С. 160–163.
 12. Bøtker H. E. [и др.]. Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection // *Basic Research in Cardiology*. 2018. № 5 (113). С. 39.
 13. Bugge D. E., Gamst T. M. Mepacrine protects the isolated rat heart during hypoxia and reoxygenation — but not by inhibition of phospholipaseA2 1997. С. 8.
 14. Chappell D. [и др.]. Hydrocortisone Preserves the Vascular Barrier by Protecting the Endothelial Glycocalyx // *Anesthesiology*. 2007. № 5 (107). С. 776–784.
 15. Davidson S. M. [и др.]. Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: JACC Review Topic of the Week // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. № 1 (73). С. 89–99.
 16. Deng L. [и др.]. Histamine deficiency exacerbates myocardial injury in acute myocardial infarction through impaired macrophage infiltration and increased cardiomyocyte apoptosis // *Scientific Reports*. 2015. № 1 (5). С. 13131.
 17. Evans C. W., Iyer K. S., Hool L. C. The potential for nanotechnology to improve delivery of therapy to the acute ischemic heart // *Nanomedicine*. 2016. № 7 (11). С. 817–832.
 18. Fei F. [и др.]. S100A4 in cancer progression and metastasis: A systematic review // *Oncotarget*. 2017. № 42 (8). С. 73219–73239.
 19. Frangogiannis N. G. [и др.]. Cytokines and the Microcirculation in Ischemia and Reperfusion // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1998. № 12 (30). С. 2567–2576.
 20. Galagudza M. [и др.]. Targeted drug delivery to ischemic heart with use of nanoparticulate carriers: Concepts, pitfalls and perspectives // *Journal of Manufacturing Technology Management*. 2010. (21). С. 930–949.

21. Growe R. G. [и др.]. Quinacrine-induced occlusive fibrosis in the human fallopian tube is due to a unique inflammatory response and modification of repair mechanisms // *Journal of Reproductive Immunology*. 2013. № 2 (97). С. 159–166.
22. Harris N. R., Rumbaut R. E. Age-related responses of the microcirculation to ischemia-reperfusion and inflammation // *Pathophysiology*. 2001. № 1 (8). С. 1–10.
23. Katsuki S. [и др.]. Anti-inflammatory Nanomedicine for Cardiovascular Disease // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017. (4).
24. Khapchaev A. [и др.]. Design of peptidase-resistant peptide inhibitors of myosin light chain kinase // *Journal of Peptide Science*. 2016. (22).
25. Kloner R., Jennings R. Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning, and Their Clinical Implications: Part 1 // *Circulation*. 2002. (104). С. 2981–9.
26. Lima A. D. de [и др.]. The Expression of Lipoprotein Receptors Is Increased in the Infarcted Area After Myocardial Infarction Induced in Rats With Cardiac Dysfunction // *Lipids*. 2018. № 2 (53). С. 177–187.
27. Lomis N. [и др.]. Human Serum Albumin Nanoparticles for Use in Cancer Drug Delivery: Process Optimization and In Vitro Characterization // *Nanomaterials*. 2016. № 6 (6). С. 116.
28. O'Farrell F. M. [и др.]. Capillary pericytes mediate coronary no-reflow after myocardial ischaemia // *eLife*. 2017. (6). С. e29280.
29. Paul A., Shum-Tim D., Prakash S. *Angiogenic Nanodelivery Systems for Myocardial Therapy Methods in Molecular Biology* / под ред. R. L. Kao, Totowa, NJ: Humana Press, 2013. С. 137–149.
30. Pineda B. Quinacrine as a potential treatment for COVID-19 virus infection С. 11.
31. Qian G. [и др.]. Effects of Nicorandil Administration on Infarct Size in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The CHANGE Trial // *Journal of the American Heart Association*. 2022. № 18 (11). С. e026232.
32. Ravindran S., Kurian G. A. The role of secretory phospholipases as therapeutic targets for the treatment of myocardial ischemia reperfusion injury // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017. (92). С. 7–16.
33. Sonin D. [и др.]. In vivo visualization and ex vivo quantification of experimental myocardial infarction by indocyanine green fluorescence imaging // *Biomedical Optics Express*. 2017. № 1 (8). С. 151–161.
34. Sonin D. L. [и др.]. Silicon-containing nanocarriers for targeted drug delivery: synthesis, physicochemical properties and acute toxicity // *Drug Delivery*. 2016. № 5 (23). С. 1747–1756.
35. Takahama H. [и др.]. Prolonged Targeting of Ischemic/Reperfused Myocardium by Liposomal Adenosine Augments Cardioprotection in Rats // *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. № 8 (53). С. 709–717.
36. Valen G., Skjelbakken T., Vaage J. The effects of exogenous histamine in isolated rat hearts // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1995. № 1 (146). С. 55–61.
37. Vandergriff A. C. [и др.]. Magnetic targeting of cardiosphere-derived stem cells with ferumoxytol nanoparticles for treating rats with myocardial infarction // *Biomaterials*. 2014. № 30 (35). С. 8528–8539.
38. Wolfreys K., Oliveira D. B. G. Alterations in intracellular reactive oxygen species generation and redox potential modulate mast cell function // *European Journal of Immunology*. 1997. № 1 (27). С. 297–306.

-
39. Wu J., Li R.-K. Ultrasound-targeted microbubble destruction in gene therapy: A new tool to cure human diseases // *Genes & Diseases*. 2017. № 2 (4). С. 64–74.
 40. Xiao Y.-F. [и др.]. Mechanism of suppression of cardiac L-type Ca²⁺ currents by the phospholipase A2 inhibitor mepacrine // *European Journal of Pharmacology*. 2000. № 2 (399). С. 107–116.
 41. Zhao X.-T., Zhang C.-F., Liu Q.-J. Meta-analysis of Nicorandil effectiveness on myocardial protection after percutaneous coronary intervention // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019. № 1 (19). С. 144.
 42. Zsila F. [и др.]. Selective plasma protein binding of antimalarial drugs to α 1-acid glycoprotein // *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2008. (16). С. 3759–72.

СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПИЩЕВОДА С ВНУТРИГРУДНЫМ ЭЗОФАГО-ГАСТРОАНАСТОМОЗОМ ПО ЛЬЮИСУ

Организация: ФГБОУ ВО «НовГУ»

Проектная команда: Сулиманов Р.А.¹, Черных А.С., Сулиманов Р.Р., Спасский Е.С., Толстоброва О.С.

1. Профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ИМО НовГУ

Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии. Заявка на патент № 2022114633.

Из множества известных вмешательств на пищеводе наиболее перспективным для лечения больных раком дистальных средней и нижней трети грудного отдела пищевода является операция по типу Льюиса.

Наряду с достоинствами способа ему присущ ряд недостатков и осложнений. Мало изученными являются осложнения, обусловленные перемещением желудка из брюшной полости в грудную. Одним из самых явных таких осложнений является послеоперационная энцефалопатия в раннем послеоперационном периоде (3-4 сутки). Наиболее достоверное объяснение энцефалопатии: развитие печёночной недостаточности за счет изменения топографии гепато-дуоденальной связки с последующим перегибом общего желчного протока и воротной вены печени.

Известен способ профилактики возникновения некоторых осложнений после операции Льюиса у больных раком пищевода. (И.А. Винниченко «Пути предупреждения некоторых осложнений операции Льюиса у больных раком пищевода / морфофункциональное обоснование, экспериментальная апробация и результаты клинического внедрения / Киев 1991г).

Его суть заключается в мобилизации всех отделов двенадцатиперстной кишки по межорганному слою клетчатки и выделению головки поджелудочной железы.

Недостатками данного способа являются: более усложнённый вариант выполнения; недостаточно сниженный процент осложнений после выполнения данной методики, а это в свою очередь летальность (15,2%), осложнения со стороны пищеварительного тракта для больных раком нижней трети (22,2%) и средней трети пищевода (22,6%).

Задачей изобретения является предупреждения возникновения послеоперационной энцефалопатии при резекции пищевода по типу Льюиса.

Поставленная задача достигается тем, что в способе предупреждения послеоперационной энцефалопатии при резекции пищевода по типу Льюиса, во время абдоминального этапа операции при мобилизации печени помимо левой треугольной связки дополнительно пересекают и круглую связку печени, с последующим перемещением печени и фиксацией круглой связки к передней брюшной стенке на 5-7 см левее от первоначальной точки ее прикрепления.

Так как изменяется топографо-анатомическое положение гепато-дуоденальной связки, а именно её структурных элементов (общий желчный проток (изображение №1), воротная вена (изображение №2) после проведения операции, то исходя из этого можно сделать вывод, что изменению подвергается стандартный угол расположения данных структур (см. Черных А.С., Гаврилов И.А., Сулиманов Р.А. Изучение изменений топографо-анатомических и гидродинамических показателей общего желчного протока при операциях Льюиса как одного из механизмов развития энцефалопатий / Дни науки и инноваций НовГУ Мате-

риалы XXVIII научной конференции преподавателей, аспирантов и студентов НовГУ. Великий Новгород, 5–10 апреля 2021 г.).

В норме угол общего желчного протока = 45° , а после выполненной операции $30-20^\circ$ при входе в Фатеров сосок и $75-85^\circ$ в месте перехода холедоха из наддуоденальной части в позаидуоденальную часть (см. И.А. Винниченко «Пути предупреждения некоторых осложнений операции Льюиса у больных раком пищевода / морфо-функциональное обоснование, экспериментальная апробация и результаты клинического внедрения / . Киев 1991г).

У вены же угол в норме равен 125° , а после операции 75° . В результате изменения угла элементов связки соответственно изменяется и гидродинамическое давление в этих структурах.

Способ осуществляется следующим образом.

При мобилизации печени помимо левой треугольной связки дополнительно пересекают и круглую связку печени. Затем круглую связку, а в следствии и печень смещают левее и подшивают к передней брюшной стенке на расстоянии 5-7 см от первоначального места прикрепления, восстанавливая топографо-анатомическое положение гепато -дуоденальной связки.

При этом уменьшается угол перегиба элементов гепато — дуоденальной связки, с восстановлением адекватной функции внепеченочных желчных протоков и воротной вены.

Для пояснения способа предложены изображения:

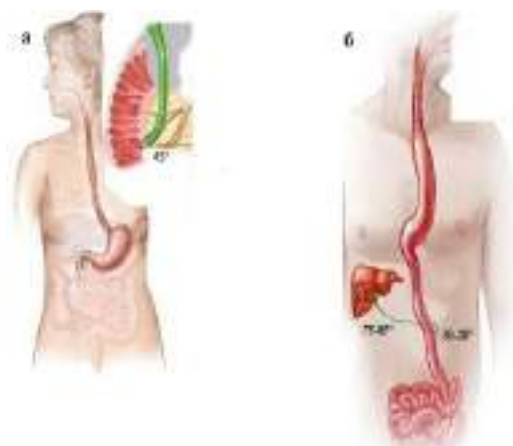


Рисунок 1 — общий желчный проток до и после операции, где:

а — до операции;

б — после операции.

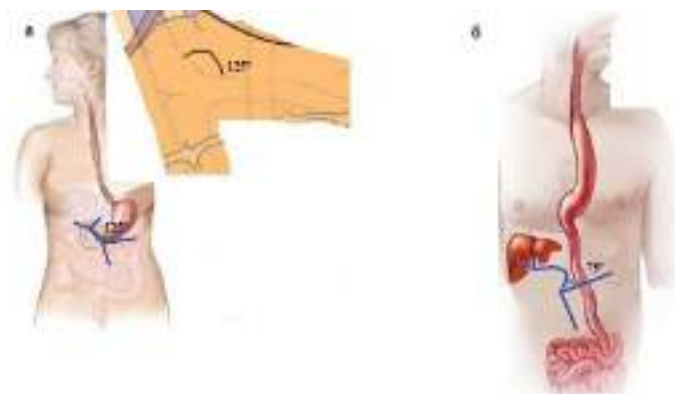


Рисунок 2 — воротная вена до и после операции, где:

а — до операции;

б — после операции.



Рисунок 3 — иссекаемые связки печени:
а — круглая связка;
б — левая треугольная связка.



Рисунок 4 — перемещение круглой связки, где:
а — Исходное положение круглой связки;
б — Положение круглой связки после её перемещения на 5 см влево от исходного расположения.



Рисунок 5 — подшивание круглой связки к передней брюшной стенке, где:
а — прошивание круглой связки;
б — подшивание круглой связки к передней брюшной стенке.



Рисунок 6 — восстановление угла воротной вены, в результате смещения круглой связки влево и подшивания к передней брюшной стенке.



Рисунок 7 — восстановление угла общего желчного протока до стандартных цифр, в результате смещения круглой связки влево и подшивания к передней брюшной стенке.

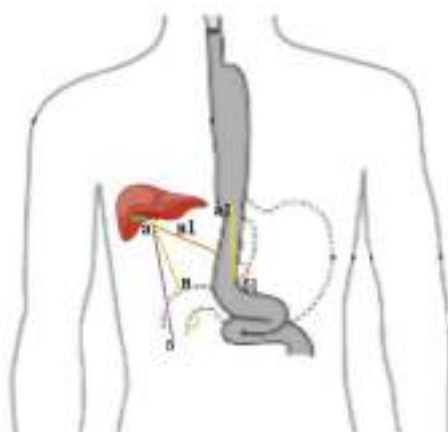


Рисунок 8 — изменение топографо-анатомического расположения общего желчного протока до операции, после стандартной операции, после операции с применением предлагаемого способа, где:
в — желчный проток до операции (в норме)
в1 — желчный проток после стандартной операции Льюиса
расстояние:
а б — ось расположения протока в норме
а б1 — ось после проведения стандартной операции Льюиса (Можно увидеть на сколько выраженное изменение оси происходит после проведения вмешательства).
а1 б1 — ось расположения общего желчного протока после выполнения предлагаемой нами методики. Происходит нивелирование смещения гепато-дуоденальной связки в сторону уравнивания её проксимального отдела с дистальным.

Имеются конкретные примеры предлагаемого изобретения.

Пример 1

Пациент С. 1940 года рождения. В отделение торакальной хирургии ГОБУЗ «НОКБ» поступил 22.07.21 в плановом порядке с жалобами на нарушение глотания, рвоту. Из анамнеза известно, что считает себя больным с января 2021 г., когда появились жалобы на дисфагию. Рентгенологическая картина включает в себя нарушение структуры рельефа слизистой оболочки пищевода, отсутствие перистальтики стенки пищевода; дефект наполнения. На эндоскопическом исследовании выявлено сужение просвета нижней трети пищевода, протяжённость 4 см. На компьютерной томографии картина рака нижней трети пищевода. Гистология — комплекс клеток плоскоклеточного рака. Дата проведения операции 28.07.21, длилась 4 часа и прошла успешно. Выполнялась в два этапа: абдоминальный и торакальный. Во время абдоминального этапа произведена мобилизация печени по предлагаемому способу: кроме левой треугольной связки пересечена и круглая связка печени. Пересечённая круглая связка смещена левее на 5 см от первоначальной точки прикрепления и подшита к передней брюшной стенке. Грудной отдел пищевода мобилизован на всем протяжении от диафрагмы до купола плевральной полости с пересечением дуги непарной вены, выполнена медиастинальная лимфаденэктомия сформирован пищеводно-желудочный анастомоз. Заведен тонкий зонд для кормления. Сразу после пробуждения разрешено пить и энтеральное (сипинговое) питание; из отделения ИТАР на 3 сутки переведён в профильное отделение. В послеоперационном периоде получал симптоматическую, инфузионную, антибактериальную терапию. Лабораторные и клинические признаки печеночной недостаточности отсутствовали. В связи с этим не было клиники энцефалопатии. Осложнений со стороны пищеварительного тракта выявлено не было. Послеоперационная рана без признаков воспаления, швы сняты. Признаков несостоятельности эзофаго-гастроанастомоза не выявлено. Выписан на 11 сутки в удовлетворительном состоянии.

Пример 2

Пациентка У. 1950 года рождения. В отделение торакальной хирургии ГОБУЗ «НОКБ» поступила 11.10.21 плановом порядке с жалобами на нарушение глотания. Из анамнеза известно, что считает себя больной с декабря 2020 г., когда появились жалобы на дисфагию. Рентгенологическая картина включает в себя отсутствие перистальтики стенки пищевода в месте опухоли; дефект наполнения. На эндоскопическом исследовании выявлено сужение просвета пищевода в области средней трети. На компьютерной томографии картина рака пищевода в области средней трети и перехода в нижнюю треть. Гистология — комплекс плоскоклеточного рака. Дата проведения операции 16.10.21, длилась 4 часа 30 минут и прошла успешно. На первом этапе выполнена верхнесрединная лапаротомия, лимфаденэктомия D2, сформирован желудочный трансплантат по общепринятой методике. Операция дополнена предлагаемым способом в виде мобилизации печени. Совместно с левой треугольной связкой печени пересечена и круглая связка. Затем круглая связка размещена левее на 7 см от первоначальной точки и подшита к передней брюшной стенке. Пациентка повернута на левый бок. Торакальный этап выполнен с помощью торакотомии. Грудной отдел пищевода мобилизован на всем протяжении от диафрагмы до купола плевральной полости с пересечением дуги непарной вены, выполнена медиастинальная лимфаденэктомия 2F и сформирован пищеводно-желудочный анастомоз. Заведен тонкий зонд для кормления. Сразу после пробуждения разрешено пить и энтеральное (сипинговое) питание; из отделения ИТАР на 3 сутки переведена в профильное отделение. В послеоперационном периоде получала симптоматическую, инфузионную, антибактериальную терапию. Лабораторные и клинические признаки печеночной недостаточности отсутствовали. В связи с этим не было клиники эн-

цефалопатии. Осложнений со стороны пищеварительного тракта выявлено не было. Послеоперационная рана без признаков воспаления, швы сняты. Признаков несостоятельности эзофаго-гастроанастомоза не выявлено. Выписана на 10 сутки в удовлетворительном состоянии.

Предлагаемый способ позволяет предупредить возникновение послеоперационной энцефалопатии при резекции пищевода по типу Льюиса.

Также решение данных осложнений носит экономическую целесообразность, так как поможет уменьшить время нахождения пациента в стационаре, снизить риск развития отдаленных последствий операции, а также улучшит качество жизни больных.

ОЦЕНКА ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОМ И ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19

Организация: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Проектная команда: Сухомлинова И.М.¹, Бакулин И.Г.²

1. Соискатель 1 года обучения кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, врач-терапевт, пульмонолог СПбГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн»

2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты, применяемые сегодня в схемах лечения среднетяжелой и тяжелой форм COVID-19 назначаются в режиме «off-label». Это базируется на международных рекомендациях и согласованных международных экспертных мнениях, тем не менее окончательное решение о проведении противовоспалительной терапии (ПВТ), а также выборе конкретного препарата для ее проведения — принимается лечащим врачом на основе оценки соотношения риск/польза для каждого пациента в отдельности. Продолжаются мировые исследования эффективности и безопасности применения таких препаратов, как барицитиниб, тоцилизумаб, олокизумаб, дексаметазон при лечении COVID-19.

Опубликованные на сегодня данные мирового научного сообщества позволяют рассматривать предупреждение развития синдрома «повышенного высвобождения цитокинов» [1, 2] за счет блокирования конкретных молекул как ведущее направление патогенетической терапии больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. Накопленный мировой опыт и опыт Российской Федерации в лечении среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19 достаточно четко и неоднократно опубликован в рамках Методических рекомендаций по лечению коронавирусной инфекции COVID-19 различных версий с 2020 года и позволил систематизировать и донести полученные знания до практикующих врачей в период пандемии.

За весь период борьбы с COVID-19 учеными из разных стран была разработана методика применения лабораторной индексной модели в стратификации риска пациента с COVID-19 [3], известен способ оценки риска развития тяжелой формы COVID-19 [4], а также способ прогнозирования течения пневмонии при COVID-19 на основании сопоставления результатов УЗИ и МСКТ легких [5]. Тем не менее методов прогнозирования эффективности проводимой терапии препаратами дексаметазон, барицитиниб, олокизумаб, тоцилизумаб, предложенных в качестве противовоспалительной терапии — в настоящее время не разработано.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — сравнение эффективности различных вариантов противовоспалительной терапии как ведущего направления патогенетического лечения пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 для прогнозирования исходов течения заболевания.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить данные клинической картины, результаты лабораторно-инструментального обследования и исходы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от тяжести течения, сопутствующей патологии и вариантов терапии.
2. Изучить эффективность противовоспалительной терапии с применением тоцилизумаба, олокизумаба, барицитинибом, дексаметазоном у пациентов в зависимости от тяжести течения новой коронавирусной инфекции как одного из основных средств патогенетической терапии COVID-19.
3. Сравнить эффективность различных вариантов противовоспалительной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от тяжести течения COVID-19.
4. Изучить возможность использования лабораторно-инструментальных показателей тяжести течения COVID-19 и факторов риска пациента в качестве предикторов эффективности лечения новой коронавирусной инфекцией при применении различных вариантов противовоспалительной терапии.
5. Разработать способы прогнозирования эффективности ПВТ и исходов при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19 в зависимости от лабораторно-инструментальных показателей, профиля пациента и вариантов ПВТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе СПб ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн» за период с 01.05.2020 по 06.08.2021 г. было пролечено более 40000 пациентов с COVID-19 разной степени тяжести, большинство из них нуждались в проведении ПВТ с использованием препаратов дексаметазон, тоцилизумаб, олокизумаб или барицитиниб в дополнение к основному противовирусному лечению ввиду ухудшения клинико-лабораторных данных и неуклонного прогрессирования дыхательной недостаточности. Нами были проанализированы 229 клинических случаев (из них 123 мужчин и 106 женщин) с целью сравнения эффективности различных вариантов ПВТ при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 для определения предикторов ответа на противовоспалительную терапию и разработки методов прогноза эффективности ПВТ препаратами дексаметазон, олокизумаб, тоцилизумаб, барицитиниб. В группе выздоровевших пациентов 80 человек получали дексаметазон (до 20 мг/сутки), 16 пациентам в связи с неэффективностью терапии ГКС также был назначен тоцилизумаб в дозе 400 мг в/в капельно двукратным введением с интервалом в 24 часа, 47 человек получили барицитиниб 4 мг в сутки ретос в течение 7 дней и 63 человек — олокизумаб в дозе 160 мг/мл (0,4 мл) подкожно однократно. Критерием эффективности терапии считался исход лечения — выписка или смерть. Анализа длительности госпитализации данных пациентов не проводилось ввиду изменения критериев выписки пациентов в соответствии с текущей оптимизацией нормативной документации Министерством Здравоохранения РФ в течение периода наблюдения.

На основании полученных данных, проведен статистический анализ выявленных факторов, влияющих на исход заболевания, проведена статистическая обработка результатов — расчет осуществлялся в программе SAS VA 9.4. Количественные показатели с нормальным распределением (возраст) оценены с помощью критерия Колмогорова-Смирнова в группе выживших и критерия Шапиро-Уилка в группе умерших. Все остальные показатели с ненормальным распределением описаны через медиану и квартили. Для

сравнения групп с однородными показателями использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения групп по качественным показателям — точный критерий Фишера. Статистически значимыми принимались вычисления с достоверностью 95% и выше ($p < 0,05$). В качестве метода контроля групповой вероятности ошибки (первого рода) использована поправка Бонферрони.

Одновременно для разработки способа прогнозирования эффективности противовоспалительной терапии были использованы 2 метода: множественный регрессионный анализ и «дерево принятия решений» (нейросеть), с целью увеличения прогностической значимости, создаваемой нами программы в условиях неопределенных рисков. Для исследования прогностической ценности полученной модели методом регрессионного анализа был проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic) с определением чувствительности и специфичности метода.

Формирование модели методом «дерево принятия решений» и дальнейшая разработка программы «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» осуществлялась с использованием версии python 3.8.10 (default, Jun 2021, 10:49:15) [GCC 9.4.0] версии установленных пакетов: pandas 1.3.3, numpy 1.21.2, sklearn 0.24.2, matplotlib 3.4.3, catboost 0.26.1, seaborn 0.11.2. с последующим преобразованием в доступные форматы выведенных на экран данных, оценкой корреляции признаков с формированием визуализированной матрицы коэффициентов ранговой корреляции Спирмена и удалением сильно коррелирующих признаков. Корреляции оценивались по шкале Чеддока следующим образом: очень слабая корреляция: $0 < r \leq 0,3$; слабая корреляция $0,3 < r \leq 0,5$; средняя корреляция $0,5 < r \leq 0,7$; сильная корреляция $0,7 < r \leq 0,9$; очень сильная корреляция $0,9 < r \leq 1$. Для обучения программы мы разделили группу выживших пациентов на тренировочную и проверочную, с обучением созданной нами модели на основе логистической регрессии и последующей проверкой ее на тестовом наборе. Исследование прогностической ценности рассчитывалось на базе установленных пакетов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 229 проанализированных нами окончанных случаев среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19, требующего проведения ПВТ — терапия была эффективной в 206 случаях (группа «Выздоровление»), 23 выделены нами в группу «Летальный исход» заболевания.

В группе выздоровевших пациентов 80 человек получали дексаметазон (до 20 мг/сутки), 16 пациентам в связи с неэффективностью терапии ГКС с целью усиления противовоспалительного лечения был назначен тоцилизумаб в дозе 400 мг в/в капельно двукратным введением с интервалом в 24 часа, 47 человек получили барицитиниб 4 мг в сутки per os в течение 7 дней и 63 человек — олокизумаб в дозе 160 мг/мл (0,4 мл) подкожно однократно. Критерием эффективности терапии считался исход лечения — выписка или смерть. Группы по использованным для лечения препаратам значительно различались ($p < 0,0001$, точный критерий Фишера).

Из 123 мужчин и 106 женщин в группе живых было 106 (51,5%) мужчин и 100 (48,5%) женщин, в группе же умерших 17 (73,9%) мужчин и 6 (26,1%) женщин. По этому показателю группы значительно различались ($p = 0,048$, точный критерий Фишера). Группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,096$, критерий t-test). В группу выживших вошли пациенты от 43 до 67 лет (Медиана возраста составила 56 лет), в группе умерших — от 53 до 71 (Медиана — 65 лет). По объему поражения легких на основании КТ-исследования у группы с выздоровлением наиболее часто встречалась двусторонняя полисегментарная пневмония, объем повреждения КТ-2 — 86 чел. (41,8%), КТ-1 — у 79 чел. (38,4%). В группе

же умерших чаще была диагностирована пневмония с объемом поражения КТ-2 и КТ-3 — по 9 чел. (39,1%); пневмония с поражением КТ-1 установлена у 3 чел. (13,0%) (рисунок 2). КТ-4 было диагностировано в обеих группах: в группе с выздоровлением 10 чел. (4,9%) и при летальном исходе — 2 чел. (8,7%) $p=0.0037$, критерий Манна-Уитни.

При этом в группе с выздоровлением средние сроки от развития первых клинических проявлений заболевания до назначения антицитокиновых препаратов составили от 7 до 10 дней (Медиана 8 суток) группе с летальным исходом — от 7 до 13 (Медиана 11 суток). По уровню сатурации к моменту назначения противовоспалительной терапии медиана в группе выживших составила 95% (94; 97 СО 4,07), в группе умерших — 94% (90;94 СО 6,7). Среди выживших 42,72% (88 человек) не получали дополнительной O_2 — поддержки, 49,51% (102 чел.) находились на инсуффляции увлажненного кислорода со скоростью потока до 15 л/мин через носовые канюли, 5,43% (11 чел.) — на высокопоточной оксигенации (ВПТЧ), 2,43% (5 чел.) на неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), пациентов, переведенных на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) к моменту проведения ПВТ нашими препаратами не было. Группы по этому показателю значительно различались ($p<0,0001$, критерий Манна-Уитни). В группе «летального исхода» отсутствовали пациенты без какого-либо вида O_2 — поддержки, из исследуемых 43,48% (10 чел.) на инсуффляции увлажненного кислорода через носовые канюли с интенсивностью O_2 — потока до 15 л/мин, 39,13% (9 чел.) — на ВПТЧ оксигенации, 13,04 (3 чел.) на НИВЛ, 1 человек (4,35%) на ИВЛ. Существенной разницы по уровню температуры тела к моменту назначения противовоспалительной терапии исследуемыми нами препаратами медиана в группе «выздоровление» составила 37,0С, в группе «летального исхода» — 37,1С.

Распределение пациентов в зависимости от исхода заболевания и варианта ПВТ, представлено в таблице 1. Большинство из группы «выздоровление» получали монотерапию дексаметазоном (80 человек), в группе летального исхода — терапию данным препаратом получали лишь 2 человека, что обусловлено необходимостью усиления противовоспалительной терапии на фоне прогрессивного ухудшения состояния пациентов. В группе тоцилизумаба наоборот — в основном получали препарат пациенты в группе с летальным исходом. Препараты были назначены при анализе зависимости от степени тяжести течения COVID-19 на основе действующих к тому моменту методических рекомендаций Министерства Здравоохранения РФ, что обуславливает неравномерность назначения препаратов.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от исхода заболевания и варианта терапии

Препарат	Исход выздоровление	Летальный исход	Всего по препарату
Дексаметазон	80 (97,6%)	2 (2,4%)	82
Тоцилизумаб	16 (55,2%)	13 (44,8%)	29
Барицитиниб	47 (97,9%)	1 (2,1%)	48
Олоклизумаб	63 (90,0%)	7 (10,0 %)	70
Всего по исходу	206	23	229

По уровню сатурации к моменту назначения ПВТ медиана в группе выздоровления составила 95% (94; 97 СО 4,07), в группе с летальным исходом — 94% (90;94 СО 6,7), уровень

сатрации был определен с учетом оказываемой к моменту включения в исследование O₂-поддержки.

С целью оценки прогностического качества каждого из установленных нами показателей с учетом собственного исследования и анализа опубликованных мировых данных к моменту начала исследования — были определены наиболее прогностически значимые для определения исхода проводимой ПВТ. На основании ROC-анализа (receiver operating characteristic) факторов мы получили данные, что наиболее значимыми факторами исхода проводимой противовоспалительной терапии являются: наличие кислородной поддержки (O₂-поддержки), объем повреждения легочной ткани по данным КТ, срок от начала клинических проявлений, коморбидность пациента и степень компенсации сопутствующей патологии, терапия сопутствующей патологии, уровень СРБ, уровень лейкоцитов и нейтрофилов (таблица, выделение желтым цветом). Менее значимый, но существенный вклад в исход терапии вносит использование антибактериальной терапии в анамнезе, уровень Д-димера.

При оценке рисков неблагоприятного исхода методом множественного регрессионного анализа — нами были получены данные, что наличие дополнительной O₂-поддержки с увеличением потребности в ней увеличивает риск смерти пациента в 5,3 раза (95% ДИ 2,715-10,730, p=0,346), увеличение срока назначения препаратов от начала заболевания до начала проведения антицитокиновой терапии — на 13% (95% ДИ 0,999-1,294, p=0,66), тенденция к повышению СРБ увеличивает неблагоприятный прогноз для пациента на 1% (95% ДИ 1,003-1,017, p=0,03) и Д-димера — 16% (95% ДИ 1,07-1,273, p=0,44).

Для оценки вероятности наступления смерти был проведен пошаговый регрессионный анализ (метод — прямой, условный), который завершился на 4 шаге. ХИ-квадрат для предикторов равен 64,931 при 4 степенях свободы, p<0,001, что указывает на связь, минимум одного из факторов с наступлением смерти.

Для исследования прогностической ценности полученной модели был проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic). Качество распознавания модели было оценено по площади под характеристической кривой, при значениях от 0,9 до 1,0 качество модели определяется как «отличное» [1]. Для созданной модели площадь составила более 0,9, что говорит об «отличном» качестве математической модели.

По данным ROC-кривой был определен оптимальный порог классификации p=0,193, при котором полученная модель имеет более высокую чувствительность p=78,3% и специфичность p=93,2%. На основании всех этих данных можно сделать вывод о достаточной адекватности полученной модели [2] и возможности ее применения для прогнозирования наступления летального исхода. В ходе исследования удалось вывести формулу расчета вероятности наступления летального исхода, которая легла в основу «Способа прогнозирования риска летального исхода у пациентов с тяжелым и средне — тяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии» (Патент на изобретение № 2770357) и программы ЭВМ на основе выведенной формулы (Свидетельство о регистрации программы ЭВМ 2022610745 от 01.02.2022). Тем не менее сформированный нами метод прогнозирования с использованием логистического регрессионного анализа учитывает лишь 4 основных показателя и для повышения точности уровня прогноза нами одновременно велись работы по созданию компьютерной программы на основе нейросети — «дерево принятия решений» (нейросеть), так как данный метод позволяет учитывать большее количество факторов, и, как следствие, повышает уровень значимости прогноза в условиях неопределенных рисков на фоне развития пандемии малоизученного заболевания.

При создании программы «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» нами была использована нейросеть — метод «Дерево принятия решений». Проанализировав 26 предикторов, наиболее важных по нашему первоначальному убеждению: это возраст, пол, ИМТ, данные лабораторных анализов, КТ — картина, наличие сопутствующих заболеваний, наличие или отсутствие терапии сопутствующих заболеваний с учетом их степени декомпенсации — был проведен анализ корреляции факторов с формированием визуализированной матрицы коэффициентов ранговой корреляции Спирмена и удалением максимально коррелирующих признаков. Для обучения программы проведено разделение группы выживших пациентов на тренировочную и проверочную выборки, с последующим обучением созданной нами модели на основе логистической регрессии и последующей апробацией ее на тестовом наборе и выведением оптимального уровня чувствительности и специфичности. В данной программе средняя *micro-average precision-recall* составило 0,76 (76%), с расчетом в рамках установленных основных пакетных программ.

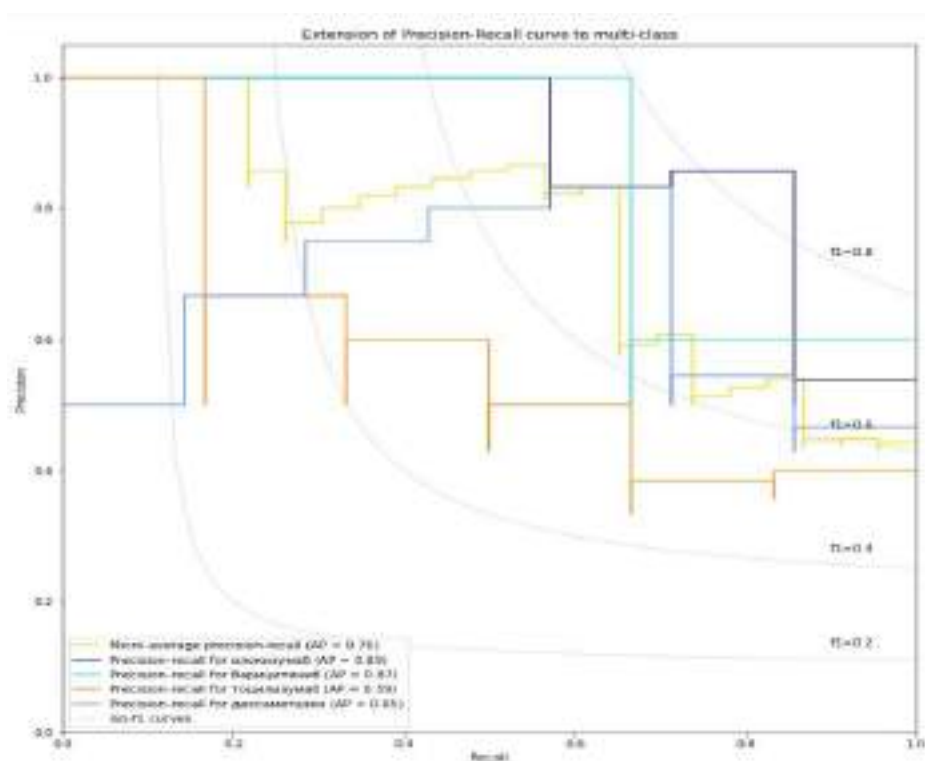


Рисунок 1 — Зависимость точности принимаемых решений от точности решений в полном классе выборки по каждому из препаратов у пациентов с коронавирусной инфекцией при проведении ПВТ.

Для оценки качества модели мы разделили пациентов по исходу лечения — выписка («выздоровление») и «летальный исход», получив соотношение 206 случаев «выздоровления» к 23 случаям в группе «летального исхода». Для обучения программы мы произвели разделение группы выживших пациентов на тренировочную и проверочную выборки, с последующим обучением созданной нами модели на основе логистической регрессии и последующей проверкой ее на тестовом наборе и выведением оптимального уровня чувствительности и специфичности. Данная программа зарегистрирована (Свидетельство о регистрации программы ЭВМ 2021668598 от 18.11.2021). «Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» является самообучающейся программой,

так как позволяет учитывать вводимые в последующем данные, корректируя выборку и автоматически внося изменения в формулы принятия решений созданной ранее модели.

Среднее значение принимаемых решений (micro average precision-recall) при обучении многоклассового классификатора составило 0,76 (76%), с расчетом в рамках установленных основных пакетных программ. Надо отметить, что качество принимаемых программой решений при анализе были неравномерны — так для олокизумаба точность составила 89%, для барицитиниба 87%, меньшей точностью обладают тоцилизумаб и дексаметазон (59% и 65% соответственно).

С целью апробации созданных способов прогнозирования эффективности и компьютерных программ — было проведено проспективное открытое сравнительное исследование на базе СПб ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн» в том числе площадка «Ленэкспо», с участием 108 человек. 64 исследуемых имели среднетяжелое течение COVID-19, у 44 человек диагностировано тяжелое и крайне тяжелое течение, требовавшее проведения ПВТ препаратами дексаметазон, барицитиниб, тоцилизумаб и олокизумаб. Все эти пациенты получали терапию дексаметазоном (до 20 мг/сутки), в случае неэффективности терапии с целью усиления противовоспалительного лечения к терапии добавлялся 1 из препаратов: барицитиниб 4 мг в сутки *per os*, олокизумаб в дозе 160 мг/мл (0,4 мл) подкожно однократно, тоцилизумаб в дозе 400 мг в/в капельно двукратным введением с интервалом в 24 часа. Кроме основной терапии COVID-19 пациенты получали терапию сопутствующих заболеваний в полном объеме, согласно наличию и степени декомпенсации сопутствующих заболеваний к моменту включения в исследование. Все пациенты соответствовали критериям включения. Среди пациентов, участвующих в апробации 97 пациентов имели исход выздоровление, 11 пациентов умерли. На сегодня продолжается статистический анализ полученных данных проведенного проспективного исследования.

Для исследования прогностической ценности полученных методов был проведен ROC-анализ с оценкой AUC для оценки качества модели. Качество распознавания модели «Способ прогноза риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии» и сформированной на его основе программы ЭВМ «Оценка прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» оценивалось по площади под характеристической кривой, при значениях 0,7 по шкале AUC как «хорошее». Тем не менее практически данная программа имеет низкую значимость принимаемых решений ($p=0.84$).

Для оценки «Индекса прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» мы оценили соответствие принимаемого врачом решения о назначении каждого лекарственного препарата дексаметазон, тоцилизумаб, барицитиниб, олокизумаб в отдельности, и выяснили, что для дексаметазона и барицитиниба качество распознавания модели составило 0,706 и 0,719 соответственно, что расценено как «хорошее» по шкале AUC. Для тоцилизумаба же оно составило 0,65 и расценено как «среднее». При этом у дексаметазона уровень значимости $p=0,035$, у барицитиниба $p=0,025$, что говорит о достаточной значимости прогностических решений, принятых нашей моделью. Для успешного же использования программы при применении олокизумаба и тоцилизумаба требуется дальнейшее уточнение ввиду низкой значимости принимаемых решений ($p>0.05$).

При анализе случаев ошибочного предсказания программой «Индекса прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19» мы обратили внимание на эпизоды повторного введения аницитоклиновых препаратов пациентам по жизненным показаниям. Из всей группы участвующих в апробации нуждалось в повторном введении (без разделения по номенклатуре) 38% (41 человек), из которых 5 человек умерло. Несмотря на отсутствие статистически значимого влияния повторного введения препаратов ПВТ на

исход заболевания ($p=0,745$), стоит отметить, что имели место случаи принятия врачами решения в пользу препарата, не соответствующего оптимальному прогнозу программы при первичном назначении. Когда же при динамическом наблюдении возникала потребность в повторном введении препарата, в большинстве случаев выбор врачебной тактики совпадал с первоначальным прогнозом «Индекса прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19».

На тактику выбора препарата для лечения в современных условиях зачастую влияет наличие препарата в аптеке учреждения, а также наличие/отсутствие противопоказаний для его использования, а это, бесспорно, приводит к субъективному подходу в коррекции терапии и не может быть учтено в математических методах прогнозирования.

ВЫВОДЫ

Наиболее значимыми предикторами эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19 являются установленный объема повреждения легочной ткани по КТ, наличие O_2 -поддержки, уровень СРБ, срок от начала клинических проявлений, наличие сопутствующих заболеваний, степень компенсации сопутствующей патологии и ее терапия, уровень лейкоцитов и нейтрофилов.

Эффективность патогенетической терапии напрямую связана с комплексным подходом к лечению, так как зависит от присоединения антибактериальной терапии и терапии сопутствующих заболеваний с учетом степени их декомпенсации у конкретного пациента.

Раннее проведение противовоспалительной терапии увеличивает вероятность выздоровления у пациентов на 13%, повышение уровня СРБ на 1% статистически увеличивает неблагоприятный прогноз исхода, в то время как повышение уровня Д-димера ухудшает его на 16%. Прогностически значимой является оценка уровня Д-димера с целью снижения риска развития жизнеугрожающих тромбоэмболических осложнений.

Наличие в анамнезе ИБС и гипертонической болезни также имеют неблагоприятное прогностическое значение. Наличие в анамнезе сахарного диабета 2 типа при уже непосредственном развитии системного воспаления на исход заболевания не повлияло.

Разработка способов прогнозирования эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19 требует комплексного подхода и с целью повышения точности прогноза и должна объединять несколько методов прогнозирования. С учетом проведенного проспективного исследования в рамках апробации созданных нами методов — более перспективным представляется совершенствование метода с использованием искусственного интеллекта (нейросеть) в условиях неопределенных рисков с целью повышения качества принимаемых решений.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Bonafe M, Prattichizzo F, Giuliani A et al. Inflammaging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:33-7. Epub doi: 10.1016/j.cytog-fr.2020.04.005. PubMed (вход 09.09.21) PMID: 32389499; PMCID: PMC7252014.
2. Wang X, Fang X, Cai Z et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research (Wash D C).* 2020;2020:2402961. PubMed (вход 11.09.21) PMID: 32377638; PMCID: PMC7187729.

3. A COVID-19 Risk Assessment Decision Support System for General Practitioners: Design and Development Study. Ying Liu, MD; Zhixiao Wang, BSc; Jingjing Ren, MD, PhD; Yu Tian, PhD; Min Zhou, ME; Tianshu Zhou, PhD; Kangli Ye, MBBS; Yinghao Zhao, MSc; Yunqing Qiu, MD, PhD; Jingsong Li, PhD. *J Med Internet Res* 2020 / vol. 22/ iss. 6/ e19786 CN112201318 Pubmed PMID: 32540845 PMCID: PMC7332157 (вход 09.09.2021) doi:10.2196/19786
4. Способ оценки риска развития тяжелой формы COVID-19. Шкурников М.Ю., Нерсисян Ст.А., Тоневицкий А.Г. / Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности № 32-2020/ заявка 2021104170, 18.02.2021 RU2751410
5. Способ прогнозирования течения пневмонии при COVID-19 на основании сопоставления результатов УЗИ и МСКТ легких. Степанова Ю.А., Кириллова М.С., Курочкина А.И. / Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности № 32-2020, 11.11.2020 — 20.11.2020/ заявка 2021104170, 18.02.2021. RU 2736341
6. ПрЭВМ №2022611745 (fips.ru) вход 20.02.2022
7. ПрЭВМ №2021668598 (fips.ru) вход 20.02.2022
8. Дексаметазон раствор для инъекций — официальная инструкция по применению. Доступна на сайте: medi.ru (вход 09.09.2021)
9. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330–134 (вход 08.08.2021)
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актемра. Доступна на сайте: www.roche.ru (вход 09.09.2021)
11. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial *BMJ* 2021;372:n84 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n84> Pubmed PMID: 33472855 PMCID: PMC7815251 (вход 10.09.2021)
12. Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П. и др. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп. / *Журнал Пульмонология*. 2020;30(2):164-172.
13. Fomina D.S., Lysenko M.A., Beloglazova I.P. et al. Temporal Clinical and Laboratory Response to Interleukin-6 Receptor Blockade With Tocilizumab in 89 Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia (nih.gov) *Pathogens and Immunity* Vol.5 No.1: /ISSN: 2469-2964/DOI: 10.20411/pai.v5i1.392 PUBMED (вход 19.09.21) PMCID: PMC7556411
14. 15. Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCOVID-19) *ClinicalTrials.gov* NCT04317092.
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегия / artlegia.com (вход 20.09.21)
16. Ганюкова Н.Г., Ликстанов М.И., Косинова М.В., Кушнир И.Н., Мозес В.Г., Мозес К.Б. Эффективность таргетной терапии ингибитором ил-6 (олокизумаб) в купировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной вирусом Sars-Cov-2. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(4):8-13. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-8-13>
17. Демидова Т. Ю., Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Т. Ю. Демидова, К. Г. Лобанова, С. Н. Переходов [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2021. — Т. 20, № 1. — С. 47-58. — DOI 10.15829/1728-8800-2021-2750. — EDN EKIJKC.

18. Cantini F, Niccoli L, Nannini C. et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect.* 2020. Epub ahead of print. Pubmed (вход 11.09.21) PMID: PMC7313480 DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.052
19. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao. *Lancet* 2020; 395: 1054–62 Published Online March 9, 2020 <https://doi.org/10.1016/> (вход 08.08.21) S0140-6736(20)30566-3.
20. Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г., и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2020. — Т. 12. — № 2. — С. 27–38. <https://doi.org/10.17816/mechnikov> 349
21. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820 Pubmed (вход 24.08.21) PMID: 33080017 PMID: PMC7577198
22. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2. Профилактическая медицина, 2021;25(5-2):4-41. Drapkina OM, Mayev IV, Bakulin IG, et al. Provisional guidelines: «Diseases of the digestive organs in conditions of a pandemic new coronavirus infection (COVID-19)». Version 2. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2021;25(5-2):4-41. <https://doi.org/10.17116/profmed2021240524> NCT04346355
23. ClinicalTrials.gov: Идентификатор EudraCT : 2020-001386-37 (вход 15.09.21)
24. S. Sciascia, F.Aprà, A.Baffa, S.Baldovino et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2020; 38: 529-532.
25. Трухачева Н.В. Медицинская статистика: учеб. Пособие / Н.В. Трухачева — Ростов н/Д: Феникс, 2017 — 324с.: ил. (Высшее медицинское образование). ISBN 978-5-222- 27580-1
26. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3. Epub (вход 06.08.2020) doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. PubMed (вход 06.08.2020) PMID: 32015507; PMID: PMC7095418.
27. Wang X, Fang X, Cai Z et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research (Wash D C).* 2020;2020:2402961. PubMed (вход 11.09.21) PMID: 32377638; PMID: PMC7187729.
28. Bonafe M, Prattichizzo F, Giuliani A et al. Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:33-7. Epub doi: 10.1016/j.cytog-fr.2020.04.005. PubMed (вход 09.09.21) PMID: 32389499; PMID: PMC7252014.
29. Martin-Rodriguez F, Lopez-Izquierdo R, Del Pozo Vegas C et al. Can the prehospital National Early Warning Score 2 identify patients at risk of in-hospital early mortality? A pro-spective, multicenter cohort study. *Heart Lung.* 2020;49(5):585-91. Epub doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.02.047. PubMed (вход 20.07.21) PMID: 32169257.

30. Luk AO, Ng SS, Holt RI. Impact of diabetes on COVID-19 and other infection: Report from the 22nd Hong Kong Diabetes and Cardiovascular Risk Factors—East Meets West Symposium. *Diabet Med.* 2021;00:e14547. <https://doi.org/10.1111/dme.14547> PubMed (вход 21.11.21) PMID: 33615546; PMCID: PMC7995062.
31. Патент на изобретение № 2770357 Российская Федерация. Способ прогнозирования риска летального исхода у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 при проведении упреждающей противовоспалительной терапии: № 2021131547: заявл. 28.10.2021: опубл. 15.04.2022 / И. М. Сухомлинова, И. Г. Бакулин, М. Ю. Кабанов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
32. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022611745 Российская Федерация. Оценка прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19: № 2022610740: заявл. 25.01.2022: опубл. 01.02.2022 / И. М. Сухомлинова, И. Г. Бакулин, М. Ю. Кабанов, Е. В. Тетерин; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
33. Сухомлинова И.М., Бакулин И.Г., Кабанов М.Ю. Противовоспалительная терапия при новой коронавирусной инфекции: эффективность и предикторы ответа // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 14. № 1. С. 59–68. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov96603>
34. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021668598 Российская Федерация. Индекс прогноза эффективности противовоспалительной терапии при COVID-19: № 2021667856: заявл. 12.11.2021: опубл. 18.11.2021 / И. М. Сухомлинова, И. Г. Бакулин, М. Ю. Кабанов, А. А. Ивашов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ТАКТИКА ОКАЗАНИЯ ПРОФИЛЬНОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В РЕГИОНАХ СО СРЕДНЕЙ ПЛОТНОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

Организация: ГБУЗ «Воуиц»

Проектная команда: Терентьев А.В.¹, Даньков Я.Н., Климович О.А.

1. Врач-уролог, нефролог

ВВЕДЕНИЕ

Начало XXI века ознаменовалось значительными успехами в развитии многих отраслей медицины, как в плане внедрения новых технологий, так и в результатах, выражающихся в увеличении продолжительности жизни больных и повышении её качества. Достигнут существенный прогресс в снижении материнской и детской смертности, заболеваемости ВИЧ, малярией, туберкулёзом. В то же время изменился спектр ведущих причин смерти с увеличением доли неинфекционных заболеваний, что дало повод говорить о «величайшей в истории человечества пандемии неинфекционных заболеваний» (рисунок 1).

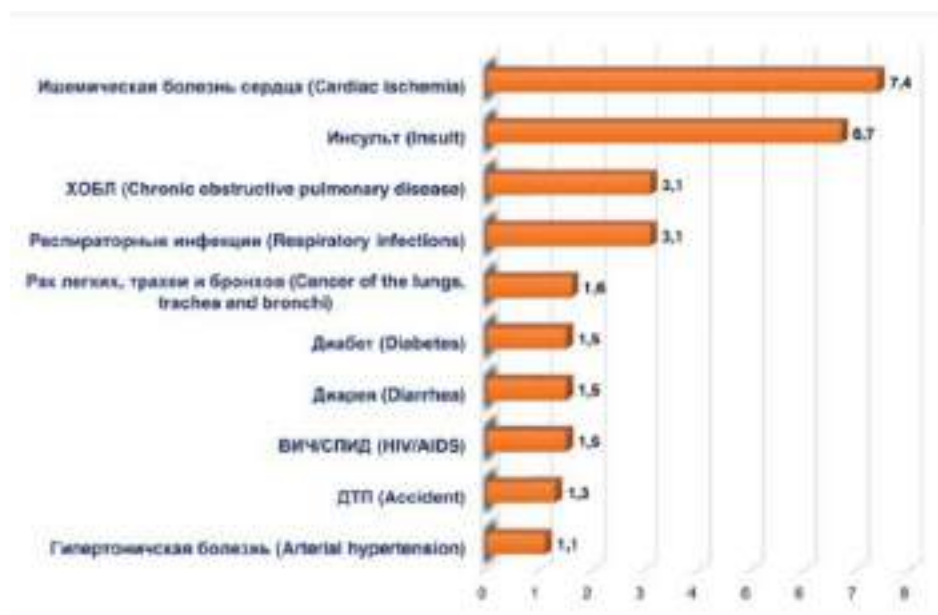


Рисунок 1 - Десять ведущих причин смерти в мире

Но если взглянуть не на абсолютные цифры, а на динамику роста основных причин смерти, можно наблюдать совершенно иную картину (рисунок 2).

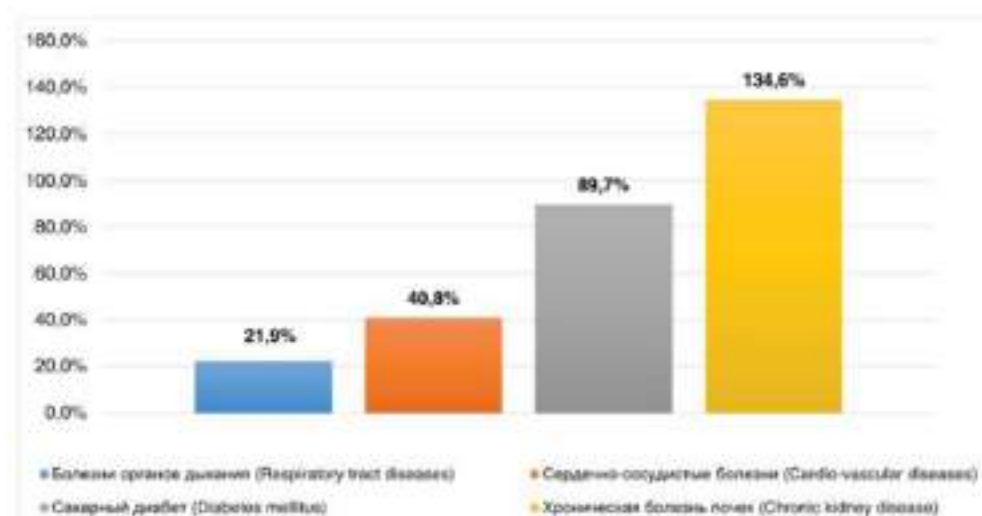


Рисунок 2 - Рост хронической болезни почек среди основных причин смерти в мире (2000 — 2022 года)

Патология почек среди хронических неинфекционных болезней занимает важное место из-за значительной распространённости, резкого снижения качества жизни, высокой смертности и приводит к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии в терминальной стадии — диализа и пересадки почки. Причём к поражению почек приводят не только «первичные почечные болезни», такие как гломерулонефриты, интерстициальные нефриты и т.д., но и, в большой степени «болезни века» — гипертоническая болезнь и сахарный диабет, а также множество других вторичных нефропатий. При длительном течении подобных болезней в почках возникают сходные патологические и функциональные изменения, имеющие диагностическое и прогностическое значение. Это вызвало необходимость принятия в 2002 году Национальным Почечным Фондом США (National Kidney Foundation — NKF) концепции «хронической болезни почек». Данная концепция в дальнейшем была изучена и одобрена европейскими и отечественными учёными и легла в основу разработки Национальных клинических рекомендаций «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению».

Единые подходы к стратификации хронической болезни почек (ХБП) на основе определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина с одновременной оценкой степени альбуминурии/протеинурии теперь успешно используются для определения прогноза, контроля течения и темпов прогрессирования на фоне терапии. Более того, для каждой стадии ХБП рекомендован комплекс практических мероприятий по замедлению прогрессирования и сохранению почечных функций. Если в конечной 5 стадии ХБП продолжение жизни пациента невозможно без применения дорогостоящих видов диализа и трансплантации почки, то в предыдущих стадиях умелое и недорогое нефропротективное лечение позволяет при небольших затратах охватить несравненно большее количество пациентов и улучшить качество их жизни.

Для эффективной работы необходимо создание и регулярное обновление национального российского регистра больных ХБП. К настоящему времени в России существует регистр заместительной почечной терапии (ЗПТ), включающий пациентов с ХБП 5 стадии. По данным этого регистра в 2013 году обеспеченность населения России ЗПТ составила 245,7 на 1 млн. населения, темп прироста больных по отношению к предыдущему году составил 12,4%, что является рекордным за последние восемь лет. Такое положение характерно для стран с недостаточной обеспеченностью ЗПТ. Сохраняется существенное отставание от других стран. Так, в странах Западной Европы этот показатель приближается к уровню 800-1100 больных/млн.,

а в США достигал в 2012 году 1976 больных/млн. населения. Предполагается, что реальная потребность в ЗПТ в нашей стране превышает текущий уровень обеспеченности в 3-4 раза. Для достижения такого уровня требуются значительные усилия, направленные на открытие новых диализных центров и отделений — экстенсивный путь, а также на увеличение сменности и пропускной способности имеющихся отделений — интенсивный путь развития. Однако, на наш взгляд, существует ещё несколько организационных возможностей, позволяющих увеличить доступность ЗПТ и её результативность, особенно в регионах с большой площадью и большими расстояниями от места жительства пациентов до ближайшего диализного центра.

ДОСТУПНОСТЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ (ЗПТ) И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РОССИИ

Доступность ЗПТ в первую очередь определяется наличием хорошо оснащённых медицинских центров и отделений диализа, подготовленных квалифицированных медицинских кадров, регулярного бесперебойного снабжения расходными материалами. Но во многом она обусловлена возможностью пациента легко и быстро добираться из дому к месту лечения и обратно, а это включает удалённость места жительства больного от диализного центра, качество дорог в любое время года, наличие транспорта и т.д. В густонаселённых странах Европы с высокой обеспеченностью диализной помощью данные вопросы решены расположением диализных центров на расстоянии 50-100 км друг от друга. Таким образом, для посещения специализированного лечебного учреждения пациент должен проехать максимально 50 км. Например, в Чешской Республике отделения диализа лишь двух крупных объединений: V/Brown и NephroCare расположены на карте страны так густо, что трудно найти место, от которого до ближайшего диализного центра было бы больше 50 км (рисунок 3).



Рисунок 3 - Диализные центры: V/Brown (слева) и NephroCare (справа)

Иная ситуация складывается в Российской Федерации — самой большой по площади стране мира. Средняя плотность населения России — на 1 января 2016 года составляет 8,56 чел./км², однако люди расселены по территории крайне неравномерно. Более густонаселена европейская часть: по состоянию на 2003 год плотность населения европейской части России составляла 27 чел./км². Плотность населения центрального экономического района, где проживает одна пятая населения страны составляла 62 чел./км². Гораздо меньше плотность населения северных регионов, Сибири и Дальнего Востока. Соответственно по-разному решается вопрос обеспечения жителей, нуждающихся в ЗПТ.

Несмотря на колоссальные различия в плотности населения и удалённости от диализных центров вопросы обеспечения больных ЗПТ требуют своего разрешения. Так, в демографически неоднородных регионах могут быть достигнуты близкие результаты по обеспеченности ЗПТ.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ И МЕТОДЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 января 2012 года N 17н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «нефрология» она оказывается в рамках: скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи; первичной медико-санитарной помощи; специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Этапы медицинской помощи пациентам с ХБП включают:

1. выявление пациентов групп риска ХБП;
2. амбулаторное наблюдение и лечение больных на додиализных стадиях ХБП;
3. лечение диализом;
4. трансплантация почки.

Однако такой упрощённый подход совершенно не отражает драматизма и разнообразия сценариев развития терминальной уремии и жизни при отсутствии функции собственных почек. Несмотря на фатальное прогрессирование хронической почечной недостаточности, скорость утраты функций может существенно отличаться при различных видах нозологии. При аутосомно-доминантном поликистозе почек скорость снижения почечных функций значительно ниже, чем при гломерулонефритах, пиелонефрите, амилоидозе почек, диабетической нефропатии, коллагенозах. Напротив, острый кортикальный некроз почек, гемоли- тико-уремический синдром вызывают стремительную уремию и создают неблагоприятные условия для полноценного включения механизмов адаптации и способствуют худшей переносимости гемодиализа.

Несмотря на разнообразие подходов к замещению утраченной почечной функции, научный и технологический прогресс в производстве медицинского оборудования, расходных материалов и лекарств, существуют лишь три основных полноценных метода: гемодиализ, перитонеальный диализ (ПД) и трансплантация донорской почки. Каждый из этих методов имеет множество вариантов, модификаций, показаний и противопоказаний, ограничений в применении и преимуществ. Умело используя и чередуя все эти методы, можно достичь главной цели лечения ХБП — длительного полноценного продления жизни и качественной реабилитации пациентов.

Организационные формы в какой-то степени «созвучны» методам ЗПТ, в то же время они включают условия и порядок применения вышеперечисленных методов.

Стационарный гемодиализ — форма лечения, проводимая в условиях круглосуточного стационара. Как правило, он необходим в начальном этапе лечения после перехода больного в ХБП С5, когда проводится вводный курс гемодиализа, подбирается индивидуальная программа, профили ультрафильтрации и концентраций натрия в диализирующей жидкости, определяется «сухой вес» пациента, ведётся борьба с гипергидратацией. Серьёзные усилия прилагаются к контролю над артериальной гипертензией, анемией, нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, разрабатывается индивидуальная диета.

В диализном стационаре может проводиться обследование и некоторые лечебные процедуры, и операции для включения пациента в лист ожидания трансплантации почки. Здесь можно упомянуть предтрансплантационную нефрэктомия или билатеральную нефрэктомия, некоторые реконструктивно-пластические операции на мочевых путях.

Амбулаторный гемодиализ проводится в форме дневного стационара и в форме домашнего гемодиализа. Большинство центров амбулаторного гемодиализа, по сути, оказывают медицинские услуги, свойственные дневному стационару, которые характеризуются следу-

ющими свойствами: они предназначены для проведения лечебных мероприятий больным, не требующим круглосуточного медицинского наблюдения с применением современных медицинских технологий в соответствии со стандартами и протоколами ведения больных. При этом отсутствует необходимость круглосуточного проведения медицинских процедур и соблюдения строгого постельного режима. Но пациенты строго соблюдают время проведения процедуры гемодиализа, учитывая сменность работы подобных центров. Опоздание или неявка больного на гемодиализ приводят не только к сбою чётко регламентированной по времени программы, но и несёт непоправимый вред самому нерадивому пациенту. Амбулаторный гемодиализ экономичнее стационарного, т.к. при нём отсутствуют затраты на койко-день, сложные хирургические вмешательства, содержание круглосуточных постов персонала. Однако возникает новый вид затрат — транспортировка пациента из дому к диализному центру и обратно после процедуры лечения. Наиболее мобильные пациенты приезжают на гемодиализ самостоятельно, пользуясь личным или общественным транспортом. В других случаях обязанность доставки больных возлагается на санитарный или иной транспорт муниципальных образований, станций скорой помощи. А во многих регионах России организована компенсационная доплата пациентам за пользование общественным транспортом для поездок на диализ. Разумеется, важным условием при этой организационной разновидности является относительная близость места жительства пациента от гемодиализного центра.

Домашний гемодиализ, как разновидность амбулаторного, имеет некоторые отличия. В первую очередь при нём отсутствует необходимость установки сложного медицинского оборудования, а достаточно применения персонального аппарата гемодиализа, сопряжённого с одноступенчатой системой водоподготовки. Важным преимуществом является ограниченная потребность в обученном медицинском персонале, достаточно патронажной медицинской сестры, часто посещающей подконтрольного пациента. Отсутствуют затраты на койко-день и транспортировку пациента. В то же время должна быть налажена регулярная доставка расходных материалов, а также вывоз и утилизация отработанного материала.

Подбор индивидуальной программы домашнего гемодиализа для каждого пациента осуществляется врачом-нефрологом, контроль эффективности лечения и соблюдения режимных, диетических и медикаментозных рекомендаций возлагается на патронажную медсестру. Не менее важен самоконтроль пациента, что требует высокого уровня его ответственности и дисциплинированности, гигиенических навыков и медицинской культуры.

В отличие от интермиттирующего режима гемодиализа в круглосуточном и дневном стационаре при домашнем гемодиализе возможен выбор режима ежедневного (еженощного) гемодиализа. Являясь несомненным преимуществом, такой режим позволяет избегать резких колебаний осмолярности крови, объёма сосудистого русла, азотемии. При этом легче корректируется уровень артериального давления, метаболический ацидоз, фосфорно-кальциевый обмен, анемия, уменьшаются ограничения в диете. Улучшается переносимость гемодиализа, повышается уровень общей реабилитации и даже трудоспособность пациентов. В то же время частый гемодиализ повышает нагрузку на сосудистый доступ. Поэтому для домашнего режима необходима удобная, хорошо функционирующая артериовенозная фистула или применяемый реже так называемый «перманентный» катетер с имплантируемой дакроновой манжетой. Кроме того, как вариант, возможно применение методики одноигольного гемодиализа.

К дополнительным медицинским условиям применения домашнего гемодиализа можно отнести желательное наличие остаточной функции почек, отсутствие неконтролируемой гипертонии, кахексии, гиперкатаболизма. Если больной представляет для окружающих эпидемиологическую угрозу, также предпочтителен домашний диализ

Перитонеальный диализ также может проводиться в стационарных и домашних условиях, и даже возможно организовать путешествия пациентов, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД).

Вводный курс ПД, разумеется, проводится в стационаре диализного центра. После оценки показаний к данному методу и получения убедительных свидетельств об отсутствии противопоказаний и негативных факторов как: спайки брюшной полости, слабость брюшной стенки с образованием грыж, неспособность больного и его родственников проводить перитонеальные обмены с соблюдением правил асептики и др., — проводится имплантация в брюшную полость пациента перитонеального катетера Тенкхоффа. Для длительного лечения это, как правило, катетеры, снабжённые двумя дакроновыми манжетами для профилактики туннельной инфекции.

Лапароскопический метод установки катетера предпочтительнее открытого хирургического доступа не только из-за косметического эффекта, но и потому, что позволяет визуально оценить ёмкость брюшной полости, отсутствие спаек, и даже фиксировать проксимальный конец катетера к париетальной брюшине, а при необходимости — резецировать большой сальник. После операции следует выдержать паузу, необходимую для фиксации и укрепления дакроновых манжет в выводном туннеле, заживления раны. В дальнейшем проводится обучение пациента теоретическим и практическим основам проведения обменов перитонеальной жидкости, ухода за катетером и местом его выхода на кожу, контроля веса и водного баланса, диетотерапии, гигиены, социальной реабилитации, т.е. тому, что можно выразить как школа пациента перитонеального диализа.

Совместно с профессиональным медперсоналом проводится подбор программы ПАПД, и затем, освоив методику и заметно улучшив показатели гомеостаза, пациент может быть выписан из стационара для продолжения ПД в домашних условиях.



Рисунок 4 — Различные виды катетеров для перитонеального диализа



Рисунок 5 - Место выхода катетера Тенкхоффа на брюшную стенку (справа — схема расположения катетера)

У стационарного ПД есть и другое предназначение. В ходе лечения могут возникать различные осложнения: перитониты, протечки или нарушение эвакуации диализной жидкости, грыжи брюшной стенки, экспульсия наружной манжеты, плевро-перитонеальные коммуникации и др. Подобные осложнения могут потребовать хирургических вмешательств, их следует ликвидировать в стационарных условиях. В некоторых случаях возникают нарушения перитонеального транспорта. При этом приходится изменять программу ПД учащением обменов, применением растворов с большими концентрациями декстрозы, и даже перевод на аппаратный ПД. При отсутствии эффекта от консервативных и оперативных мероприятий больной может быть переведён на программный гемодиализ либо в ургентную группу листа ожидания трансплантации почки.

ПАПД проводится в домашних условиях у стабильных комплаентных пациентов. При этом нахождение дома, забота близких людей, домашнее питание и уход создают условия для физического и психического комфорта и устойчивую мотивацию неукоснительно соблюдать врачебные предписания и асептику. У таких пациентов гораздо дольше, чем у находящихся на гемодиализе, сохраняется остаточная функция почек, они меньше страдают от нарушений питания, анемии, поражений опорно-двигательного аппарата, гипергидратации. Большим преимуществом данного метода является отсутствие необходимости оплаты койко-дня, частой транспортировки в диализный центр. Пациент самостоятельно, как правило, 4 раза в сутки проводит обмены перитонеальной жидкости. Согласно с Национальными клиническими рекомендациями пациент должен один раз в месяц пройти обследование у лечащего врача (нефролога), который помимо клинического и лабораторного контроля проводит тест перитонеального равновесия и оценивает проницаемость брюшины. По своим характеристикам и условиям для пациентов ПАПД является одним из лучших вариантов в регионах со средней плотностью населения и большим расстоянием до центров гемодиализа.

Пациенты на ПАПД при длительном лечении подразделяются на быстрые и медленные транспортёры. Брюшина, хоть и является лучшей природной полупроницаемой мембраной, со временем изменяет свои характеристики. Она утолщается, изменяется её проницаемость, причём по-разному для низко- и высокомолекулярных веществ. Наибольший вред брюшине приносят продукты деградации глюкозы.

Каковы же пути преодоления этого явления и продления срока хорошей функции брюшины, а, следовательно, качественной жизни пациента?

Снижение транспортных характеристик брюшины вынуждает увеличивать количество обменов, использовать растворы с большей осмолярностью, т.е. подвергать уже поражённую брюшину воздействию ещё большими нагрузками продуктами деградации глюкозы. Это — тупиковый путь, ведущий к прекращению возможности проведения ПД.

Возможен отказ от растворов, содержащих глюкозу, с переводом на растворы на основе икодекстрина или аминокислот. Такие растворы гораздо бережнее относятся к брюшине и позволяют сохранить её транспортные свойства на более длительный период.

И наконец, другой путь повышения доступности ЗПТ и улучшения качества жизни пациентов — это трансплантация донорской почки.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ, ЕЁ ПРЕИМУЩЕСТВА И ОСОБЕННОСТИ

Трансплантация почки по срокам после операции подразделяется на ранний период, большую часть которого пациент проводит в стационаре, и отдалённый период, в течение которого пациент находится дома, может работать, отдыхать, проходит реабилитацию по индивидуальным программам и т.д.

ПОКАЗАНИЯ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ.

Согласно закону РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека», 1992 года трансплантация органов и (или) тканей человека является средством спасения жизни и восстановления здоровья граждан. Главными показаниями к трансплантации являются: заболевания с терминальной стадией органного поражения, отсутствие терапевтических или иных возможностей для долговременного выживания или для улучшения качества жизни пациента. Учитывая вышесказанное, пациенты с ХБП 5 стадии непосредственно относятся к данной группе.

Трансплантация почки пациентам с терминальной стадией хронической почечной недостаточности позволяет увеличить продолжительность жизни, уменьшить выраженность патологических проявлений, улучшить качество жизни, облегчить социальную и медицинскую реабилитацию, а также снизить затраты на лечении данной категории пациентов.

На современном этапе развития медицины в России трансплантология продолжает неуклонно развиваться. И если в 2006 году по данным регистра Российского трансплантологического общества выполнялось 556 пересадок почки, то в 2016 году эта цифра уже составляет 1084. Но, тем не менее, продолжается неуклонный рост пациентов, нуждающихся в ЗПТ. Если раньше трансплантации почки проводились в основном при ХБП в исходе хронического гломерулонефрита, то в последние два десятилетия показания к трансплантации значительно расширились. В настоящее время пересадка почки осуществляется при поликистозе почек, хроническом пиелонефрите, гипертоническом нефросклерозе, амилоидозе, подагре, сахарном диабете.

Благодаря своей физиологичности, трансплантация почки стала полноправным, комплексным, высокоэффективным и единственным радикальным способом замещения утраченной функции почек. Трансплантация почки обеспечивает не только лучшее качество, но и наибольшую продолжительность жизни пациентов с ХБП

Расходы на содержание и лечение больных ХБП во всем мире продолжают расти. Установлено, что выполнение больному трансплантации почки с последующим лечением и наблюдением с учётом получаемой им иммуносупрессии обходится государству значительно дешевле, чем другие виды ЗПТ. Экономическое преимущество содержания больного после трансплантации почки над содержанием его на гемо- или ПД значительно увеличивается с каждым годом.

Сроки выполнения трансплантации почки.

При наблюдении пациентов с хронической болезнью почек актуальным является определение оптимальных сроков начала ЗПТ. Общепринято начинать ЗПТ в 5й стадии ХБП, т.е. в стадии уремии, комбинируя диализ с последующей аллотрансплантацией трупной почки.

К моменту развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности в организме наступают тяжёлые изменения, характерные для уремии и несмотря на то, что диализ выводит больного из этого тяжёлого состояния и корректирует развившиеся нарушения гомеостаза, прогрессирование ХПН и её осложнений он предотвратить не может. Кроме того, с течением времени, при длительном лечении гемодиализом, он привносит ещё и свои характерные осложнения.

Большинство сравнений уровня выживаемости пациентов, леченных гемодиализом, ПД и трансплантацией почки показало, что статус здоровья пациента перед началом лечения более важный фактор, который определяет выживаемость, чем модель лечения сама по себе. Соматически сохранные диализные пациенты имеют значительно меньший риск

смерти, если впоследствии подвергаются трансплантации, чем те пациенты, которые длительное время получают лечение диализом перед трансплантацией.

Суммируя все вышеизложенное, необходимо стремиться к выполнению трансплантации почки до начала лечения пациента заместительной почечной терапией.

Но зачастую это сложная задача, особенно в регионах, и центры, выполняющие трансплантацию почки, сталкиваются со следующими проблемами:

- позднее выявление хронического заболевания почек;
- неадекватное лечение, направленное на замедление прогрессирования;
- высокая частота синдрома нарушения питания (гипоальбуминемия);
- тяжёлая степень анемии;
- тяжёлые нарушения фосфорно-кальциевого обмена и поражение костного аппарата;
- отсутствие сосудистого доступа на момент начала ЗПТ;
- позднее начало ЗПТ.

Решение этих проблем частично выполнимо при активном сотрудничестве руководства здравоохранения региона и медицинских высших учебных заведений. Подготовка специалистов нефрологов, проведение курсов тематического усовершенствования, повышения квалификации терапевтов первичного звена.

ВИДЫ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ ПОЧКИ

Главная проблема современной трансплантологии — катастрофическая нехватка донорских органов. Потребность в трансплантации органов прогрессивно растёт, а темпы роста числа эффективных доноров значительно ниже. Дальнейшее увеличение количества трансплантаций немислимо без комплексного развития программы органного донорства.

1. Трупная трансплантация почки.

По сравнению с трансплантацией других органов, такое направление как трансплантация почки имеет более чем полувековую историю. За этот период накоплен колоссальный опыт, касающийся модернизации хирургической техники, консервации органов, совершенствования и оптимизации протоколов иммуносупрессии, а также послеоперационного ведения пациентов. Успехи трансплантации почки, тем не менее, привели к тому, что «листы ожидания» на операцию ежегодно неуклонно растут во всем мире.

Одновременно с этим не было отмечено существенного сопутствующего увеличения пула традиционных трупных доноров, например, в США их ежегодное количество не превышает 9000. Более того, за последние десятилетия в ряде стран отмечается снижение показателей смертности, связанной с дорожными происшествиями и другими несчастными случаями. Та — ким образом, одной из основных проблем трансплантации следует считать прогрессирующий дефицит донорских органов. Это привело к тому, что с целью увеличения количества проводимых операций, в последнее время повсеместно наблюдается тенденция к использованию субоптимальных доноров, а также доноров-родственников и людей, не имеющих генетической связи с реципиентом.

2. Трансплантация от живых доноров.

История использования живых доноров (ЖД) берет своё начало с середины XX века, наиболее ярким по результативности примером является операция, проведённая J. Murray и J. Merrill в 1954 году в Бостоне [4]. Тогда была выполнена первая удачная родственная трансплантация почки между двумя идентичными близнецами, а реципиент прожил 8 лет и умер в связи с развившейся дисфункцией трансплантата. В нашей стране первая трансплантация почки от живого родственного донора (ЖРД) была выполнена академиком Б.В.

Петровским 15 апреля 1965 года. В последующем подобные операции были успешно проведены академиком В.И. Шумаковым.

Только за 2002 год в Европе и США было выполнено более 26 000 трансплантаций почки, при этом годовая выживаемость трансплантатов составила 88% для трансплантатов от трупного донора, и 94% для почек, полученных от ЖД. Несмотря на значительное количество выполняемых трансплантаций почки, число пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) продолжает неуклонно расти. За период с 1990 по 2000 годы в США число пациентов в «листах ожидания» на пересадку почки увеличилось с 15000 до 60000, тогда как количество трансплантаций немногим превышает 15000 в год. Подобная ситуация складывается в большинстве развитых стран. Помимо возможности частичного решения проблемы дефицита трупных органов к основным преимуществам трансплантации от ЖД следует отнести лучшие показатели выживаемости реципиентов и трансплантатов как в ближайшие, так и отдалённые сроки, более предсказуемую и устойчивую функцию пересаженной почки, а также отсутствие длительного периода ожидания с возможностью выполнения трансплантации до начала ЗПТ. Анализируя 10-ти летнюю выживаемость трупных трансплантатов у 2405 реципиентов, Meier-Kriesche показал, что у пациентов, находящихся на лечении гемодиализом до трансплантации менее 6 месяцев, этот показатель составил 69%. В то же время у больных, получавших лечение диализом более 2-х лет, выживаемость почек равнялась 39%.

Несмотря на проблему постоянно возрастающего дефицита трупных органов, отношение к использованию ЖД в мире неоднозначно. Например, в Великобритании и Ирландии доля пациентов, имеющих почечный трансплантат от ЖД, составляет 5-10% от общего количества реципиентов по сравнению с почти 30% в Соединённых Штатах и 45 % в Норвегии. В Испании, стране, где проблема пересадки органов является частью государственной программы, количество трупных трансплантаций практически удовлетворяет потребность в проведении подобных операций. Этим объясняется использование ЖД не более чем в 5% случаев.

В настоящее время достаточно чётко определены аргументы «за» и «против». Основным аргументом против трансплантации от живого донора является то, что она не лишена риска для самого донора.

Потенциальный риск для живого донора почки включает:

- психологический стресс для донора;
- риск осложнений при обследовании донора (ангиография, экскреторная урография);
- риск послеоперационных осложнений;
- риск послеоперационной смерти (составляет примерно 1/2000);
- риск послеоперационных хронических расстройств (протеинурия, артериальная гипертензия).

Преимуществами трансплантации почки от живого донора являются:

- частичное решение проблемы дефицита донорских органов;
- отсутствие длительного периода ожидания донорского органа;
- возможность выбора оптимального периода для трансплантации (подготовка донора и реципиента);
- возможность выполнения трансплантации до начала диализной терапии;
- возможность применения менее агрессивных режимов иммуносупрессии;
- обеспечение более высокой ранней функции трансплантата;
- улучшение краткосрочных (примерно 95% против 85% при оценке годичной выживаемости трансплантатов) и отдаленных результатов трансплантации (время полу-

жизни трансплантатов 12-20 лет по сравнению с 10-12 годами при трансплантации трупного органа).

Установлено, что послеоперационная смертность доноров составляет 0,03%. Следует подчеркнуть, что эта цифра получена при анализе многих тысяч операций, в том числе выполненных в ранние годы трансплантации. Большинство смертельных исходов было связано с таким осложнением, как тромбоэмболия лёгочной артерии, которое в настоящее время может быть предотвращено путём назначения профилактической антикоагулянтной терапии. К основным осложнениям после нефрэктомии следует отнести инфицирование раны, пневмоторакс, лихорадку неясного генеза. В настоящее время эти осложнения являются казуистическими во многом благодаря совершенствованию хирургической техники, в частности — выполнению эндоскопических нефрэктомий.

Несмотря на современные достижения в иммуносупрессивной терапии и иммунологическом подборе, результаты трансплантации почки от живого донора оказываются лучше результатов пересадки трупной почки как в ранние сроки после операции, так и в отдалённом периоде. В целом успех трансплантации почки от живого родственного донора в большей степени связан с генетическим сходством донора и реципиента.

Литературные данные позволяют заключить, что трансплантация органа как от родственного, так и неродственного живого донора не только приемлема с клинической и этической сторон, но и оказывается наиболее эффективным методом лечения больных. Во многих странах в последнее время становится популярным развитие проблемы трансплантации почки от так называемых эмоциональных доноров. К примеру, в США подобные операции выполняются в 60% трансплантационных центров.

РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ ЖИВЫХ ДОНОРОВ В ПОВЫШЕНИИ ДОСТУПНОСТИ ЗПТ

Исходя из сказанного ранее, трансплантация почки от живого донора имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами ЗПТ. В Российской Федерации закон предопределяет возможность трансплантации только от живого родственного донора или от посмертного донора. Родственное донорство является важнейшим источником самых лучших по качеству, иммунологически совместимых органов, однако для долгосрочной функции требуется выполнить ряд мероприятий, описанных ниже.

Диагностический этап. Лабораторные исследования, начинают с определения групповой совместимости по АВ0 предполагаемого донора и реципиента, и постановки перекрёстной реакции (cross-match). Выполняют развёрнутый клинический анализ крови; биохимическое исследование крови с определением креатинина, мочевины, общего белка, ферментов цитолиза и холестаза, сывороточного железа; коагулограмму; вирусологическое исследование включало определение наличия Hbs — антигена, HCV- антител, маркеров гепатитов В, С, антител к ВИЧ, RW; PCR HBV, HCV, EBV, CMV, HSV. Исследования мочи и мочевого осадка, проба Нечипоренко позволяют предположить у пациента патологию мочевыделительной системы и подвергнуть её целенаправленному инструментальному исследованию; посев мочи на стерильность позволяет исключить бактериурию. Важным тестом оценки кумулятивной функции почек являлся расчёт СКФ по формуле СКД-ЕРІ.

Кроме этого производится расчёт индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: ИМТ= масса тела (кг)/рост (м²). При выявлении гипергликемии исследуется гликемический профиль с последующей консультацией эндокринолога.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является первоочередным, неинвазивным методом, способным к выявлению скрытых заболеваний, поэтому целесообразно его проведение на

амбулаторном этапе обследования. Скрининговое УЗИ на клиническом этапе включает обследование почек, малого таза, брюшной полости, щитовидной и молочных желёз, а также вен нижних конечностей.

Методом, позволяющим оценить отдельно функцию каждой почки потенциального донора, является динамическая ангиосцинтиграфия почек.

Периоперационное ведение донора и мониторинг в отдалённом периоде. За один-два дня до намеченной операции проводится повторная перекрёстная проба между сывороткой реципиента и лимфоцитами потенциального донора. Предоперационная подготовка донора включает катетеризацию центральной вены накануне операции с последующим рентгенологическим контролем возможных осложнений. За 3-4 часа до операции проводится водная нагрузка физиологическим раствором натрия хлорида и 5% раствором глюкозы в объёме 2-2,5 литра. С целью профилактики тромбоэмболии лёгочной артерии производится эластическое бинтование нижних конечностей, а непосредственно перед операцией вводится подкожно низкомолекулярный гепарин в рекомендуемых профилактических дозах.

ВИДЫ ДОНОРСКИХ ОПЕРАЦИЙ

1. Открытая донорская нефрэктомия.

До 1995 года стандартным методом получения донорской почки являлась открытая нефрэктомия через боковой или подреберный доступ. Хотя такая операция безопасна и позволяет получить трансплантат отличного качества с минимальным временем тепловой ишемии, однако осложнений в послеоперационном периоде значительно больше, чем при эндоскопическом доступе. Открытая донорская нефрэктомия в большинстве трансплантологических центров осталась как историческая операция, и на данный момент не применяется.

2. «Hand-assistence» донорская нефрэктомия.

Донорская нефрэктомия, по многочисленным литературным данным является методом выбора в тех трансплантологических центрах, где эти операции только-только начинают использовать в практике, так как при данном виде операции достигается, и хорошая визуализация оперируемой области и сохраняется мануальный контакт с тканями. К минусам данных операций относится большой разрез для ручного лапароскопического порта, повышающий риск послеоперационных осложнений, большая стоимость операции за счёт того же порта.

3. Лапароскопическая трансперитонеальная нефрэктомия.

Уникальность донорской нефрэктомии состоит в том, что эта операция выполняется не больному для его лечения, а совершенно здоровому человеку. В связи с этим совершенно необходимо соблюдение двух основных условий: минимизация влияния на здоровье донора и максимальная выгода для оказания помощи реципиенту. Соответственно, применяемая хирургическая техника должна быть направлена на снижение риска осложнений для донора без компромисса в отношении функции трансплантата. С момента выполнения в 1995 году первой лапароскопической нефрэктомии критическое отношение к методу было связано в основном с более продолжительной тепловой ишемией по сравнению с традиционными открытыми вмешательствами, что теоретически могло оказывать отрицательное воздействие на результаты трансплантации. В то же время большинство исследователей не обнаружили различий при использовании обоих методов как по функции почки в ближайшем послеоперационном периоде, так и в отношении отдалённой выживаемости трансплантата.

При этом лапароскопическая донорская нефрэктомия сопровождается гораздо меньшими болями после операции и существенно меньшей продолжительностью госпитализации. El-Galley с соавторами показали наиболее скорое возвращение к нормальной физической

активности и к работе у доноров после лапароскопической нефрэктомии по сравнению с хэнд-ассистированными и открытыми операциями. Последние привлекательные для потенциальных доноров обстоятельства наряду с явными косметическими и функциональными преимуществами привели после внедрения лапароскопической нефрэктомии к значительному росту числа трансплантаций от живых доноров.

4. Ретроперитонеальная нефрэктомия.

Лапароскопическая трансперитонеальная операция содержит потенциально больший риск повреждения органов брюшной полости по сравнению с традиционной открытой, выполняемой внебрюшинно. Кроме того, высокий уровень внутрибрюшного давления сопровождается определенным риском развития интраоперационных сердечно-сосудистых и послеоперационных легочных осложнений. Оптимальным решением может быть ретроперитонеоскопическая нефрэктомия. Такой подход сочетает в себе все достоинства видеоэндоскопических операций: малая травматичность, минимальный косметический и функциональный дефект, короткий период восстановления с преимуществами внебрюшинного доступа, который сводит к минимуму риск повреждения органов брюшной полости как при формировании рабочего пространства, так и во время выделения почки. Преимущества метода особенно ощутимы при выполнении операций пожилым больным и пациентам с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доступ оказывается методом выбора и у пациентов с ранее выполненными повторными операциями на брюшной полости.

5. NOTES.

Операции, выполненные лапароскопически, привлекательны для потенциальных доноров относительной «безболезненностью» в послеоперационном периоде, непродолжительной госпитализацией и хорошим косметическим эффектом. Преимущество минимально-инвазивного доступа подтверждено ростом числа трансплантаций от живых доноров. Лапароскопическая донорская нефрэктомия выполняется при помощи инструментов, проведенных через небольшие проколы, однако для экстракции органа, тем не менее, необходим дополнительный 5-6-сантиметровый разрез, который обычно делается над лоном. С целью дальнейшего улучшения косметического эффекта эндоскопической хирургии была разработана концепция выполнения хирургических вмешательств через естественные отверстия — NOTES. Метод подразумевает применение естественных отверстий тела человека (рот, влагалище, анус) для исключения каких-либо внешних послеоперационных шрамов и рубцов, а также уменьшения болевых ощущений. Оперативные вмешательства с трансвагинальным и трансгастральным доступом при выполнении холецистэктомии продемонстрировали обнадеживающие результаты. Впервые в клинической практике лапароскопическая донорская нефрэктомия с извлечением трансплантата через разрез стенки влагалища была выполнена Allaf с соавторами в 2010 году.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СООТНОШЕНИЕ ВИДОВ ЗПТ

Количество пациентов, получающих тот или иной вид ЗПТ, складывается на основании исторических и социально-экономических условий, религиозных традиций, особенностей страховой медицины, количества специалистов, владеющих методами ЗПТ, транспортных и логистических возможностей, трендов развития организации здравоохранения в конкретном регионе и стране.

Если рассмотреть усреднённый мировой показатель, можно убедиться, что число больных на гемодиализе преобладает над числом пациентов на других методах ЗПТ, хотя этот показатель в динамике претерпевает изменения (рисунок 6).

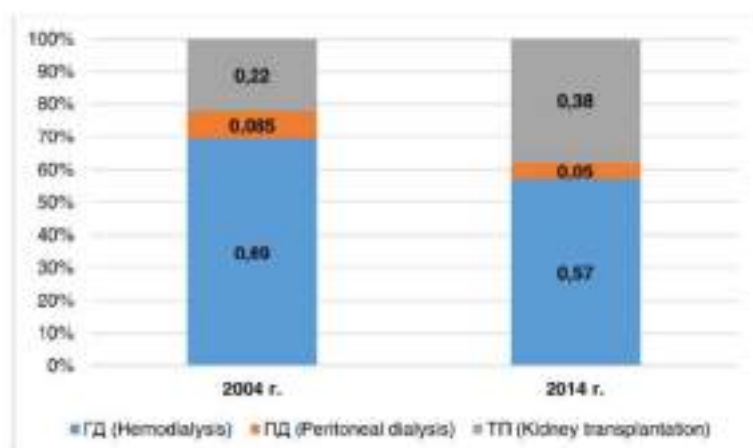


Рисунок 6 - Соотношение числа пациентов в мире по методам заместительной почечной терапии

Однако в некоторых странах традиционно преобладает ПД: до 80% в Мексике. Религиозные традиции в отдельных странах ограничивают развитие трансплантации донорской почки, а в самых экономически бедных странах отсутствуют все виды ЗПТ.

Но есть и другие факторы, влияющие на это соотношение. Возможности программного гемодиализа, проводимого не реже 3 раз в неделю, ограничены удалённостью места жительства пациента от диализного центра. Это обстоятельство вынуждает чаще применять ПД, при котором пациент значительно реже, примерно 1 раз в месяц, должен посетить диализный центр для врачебного контроля, оценки транспортных свойств брюшины и т.п.

Ещё более удобной в этом отношении является ТП, точнее послеоперационный период, при котором ещё реже становится периодичность наблюдения врачом-специалистом, а также лабораторный и функциональный мониторинг. При этом возрастает роль участкового или семейного врача, или врача общей практики. Находясь дома, реципиент донорского органа получает поддерживающую и сопутствующую терапию, находится под постоянным диспансерным наблюдением в поликлинике по месту жительства. Степень реабилитации таких пациентов наиболее выраженная, а расстояние от их места жительства до специализированной медицинской организации, занимающейся трансплантацией почки, может быть значительно большим, чем до диализных центров при ПД и, тем более, гемодиализа.

Для продления жизни пациентов с ХБП 5 ст. придуманы различные схемы чередования методов ЗПТ, например, один из них представлен ниже (рисунок 7).



Рисунок 7 - Чередование методов заместительной почечной терапии у одного пациента в течение жизни

Эта схема предполагает при снижении почечной функции, оцениваемой по СКФ 10-15 мл/ мин., начинать с ПД. В последующем при наличии подходящего донорского органа возможна трансплантация почки и несколько лет или десятилетий жизни с трансплантатом. Затем при утере функции последнего возможен переход на один из видов диализа, не исключается смена методов диализа и повторная пересадка донорской почки.

На мой взгляд ещё более приемлемым является следующий вариант: первым методом замещения почечных функций избирается превентивная (додиализная) трансплантация почки от живого родственного донора. Такой вид трансплантации почки признан альтернативой диализным методам лечения у пациентов с ХБП и СКФ < 20 мл/мин. А в дальнейшем при утрате функций пересаженной почки пациент входит в уже описанный круговорот методов ЗПТ с возможностью повторных трансплантаций (рисунок 8).



Рисунок 8 - Чередование методов заместительной почечной терапии у одного пациента с началом в форме превентивной трансплантации почки от живого родственного донора

Таким образом, каждый из описанных методов ЗПТ имеет своё место и роль в продлении и обеспечении надлежащего качества жизни пациентов с ХБП. Умелое применение и чередование их — дело рук высококвалифицированных медицинских кадров при содействии самих пациентов.

Обеспеченность и доступность заместительной почечной терапии. Проблемы в регионах со средней и низкой плотностью населения.

Для организации достаточно полного обеспечения почечно-заместительной терапией всего населения региона необходимо опираться на следующие основные параметры: обеспеченность и доступность.

Обеспеченность предусматривает наличие активно функционирующей сети отделений и центров диализа, оснащённых современной аппаратурой для водоподготовки и выполнения процедур внепочечного очищения крови: гемодиализа, гемодиафильтрации, автоматического ПД и т.д. В этих центрах должен работать хорошо обученный опытный медицинский персонал, а также должно быть налажено бесперебойное снабжение расходными материалами, водными и энергоресурсами. Измеряться обеспеченность может количеством диализных мест и отделений диализа в регионе.

Доступность диализной помощи определяется возможностью пациента беспрепятственно и регулярно получать процедуры внепочечного очищения крови независимо от места его жительства, и тут расстояние до диализного центра, транспортная инфраструктура и качество дорог могут играть решающую роль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЗПТ бурно развивается в XXI веке. С тех пор, когда искусственная почка стала первым жизненно важным органом, восполняющим витальные функции, совершён технологический и социальный рывок в сохранении и поддержании на должном уровне качества жизни людей, лишённых функции собственных почек. Однако драматическое увеличение пациентов с неинфекционной патологией в современном мире рассматривается как пандемия хронических болезней, огромную долю из которых составляют все нозологические формы, приводящие к ХБП. Число диализных пациентов удваивается примерно каждые 10 лет, и государства несут огромное финансовое бремя по развитию диализных и трансплантационных программ.

В этой лекции я попытался обозначить главные вехи на пути увеличения доступности ЗПТ в нашей стране, где множество регионов имеют очень большую площадь и низкую плотность населения.

Основные проблемы регионов со средней и низкой плотностью населения:

Общий дефицит ЗПТ, который обусловлен следующими факторами:

1. недостаточно развитая сеть диализных центров;
2. дефицит кадров;
3. финансовые ограничения.

Позднее начало проведения диализа приводит к высокой частоте и интенсивности осложнений. Особое внимание следует уделить:

1. работе участковых и семейных врачей;
2. наполнению регионального сегмента регистра пациентов с ХБП;
3. эффективной диспансеризации;
4. преемственности на этапах оказания медицинской помощи.

Большая удаленность значительной части населения от диализных центров:

1. транспортная и дорожная инфраструктура;
2. организация доставки больных на гемодиализ и обратно;
3. использование домашнего диализа (в силу экономических трудностей пока не развит);
4. изменение метода ЗПТ, трансплантация почки.

Проблемы, ограничивающие развитие трансплантации почки:

1. Трудности при организации пересадки почки при отсутствии центра трансплантации в регионе.
2. Относительно небольшой лист ожидания — следствие низкой обеспеченности методами диализа.
3. Ограниченные возможности контроля иммуносупрессивной терапии у далеко живущих реципиентов органов.
4. Слабое развитие межрегиональных транспортных коммуникаций.
5. Отсутствие реального обмена донорскими органами между региональными центрами.
6. Недостаточная пропаганда благородных целей и успехов клинической трансплантации, формирование общественного мнения.
7. Для достижения хорошего уровня обеспеченности и доступности ЗПТ для нашего населения ещё предстоит приложить немало усилий.

РАЗРАБОТКА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕНТАЛЬНЫХ ПЛЕНОК С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Организация: ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Проектная команда: Терентьева О.А.¹, Кондакова Ю.А.²

1. Кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры Технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета» Минздрава России

2. Магистрант 2 года обучения ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета» Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтические пленки являются перспективной лекарственной формой, которая может найти широкое применение в педиатрии, гериатрии, а также психиатрии благодаря легкости применения и минимальному риску подавиться или задохнуться, что актуально для людей с дисфагией и другими отклонениями.

В 2021 году рынок производства фармацевтических пленок в США составил 20,9 млрд долларов, а к 2027 году ожидается его увеличение до 34,5 млрд долларов, согласно прогнозам исследовательской компании Market Data Forecast [49]. Такой рост рынка обусловлен низкими производственными затратами и достоинствами данной лекарственной формы. Многие производители выпускают пленки в качестве альтернативы традиционным твердым лекарственным формам, таким как таблетки и капсулы.

Известно, что около 3,5 млрд человек имеют различные заболевания полости рта. Более чем в половине случаев заболевания сопровождаются воспалением, вызываемым грамотрицательными анаэробными бактериями. Несвоевременное лечение воспалительных заболеваний полости рта могут привести к осложнениям, таким как сепсис, менингит, острые воспаления лицевых вен и др. Распространенность заболеваний ротовой полости в последнее десятилетие растет, что подтверждает актуальность разработки новых эффективных лекарственных средств.

Нарушение приема и дозировки антибиотиков способно провоцировать формирование резистентных штаммов микроорганизмов, что также является актуальной проблемой современности. В настоящее время подход «одна таблетка для всех» не является эффективным, поскольку при разработке традиционных препаратов учитываются только средние характеристики населения, например, вес и рост.

Индивидуальные показатели учитывает персонализированная медицина. Однако производителям затруднительно каждый раз менять оборудование или их комплектующие для производства персонализированных лекарств. Поэтому существует необходимость в разработке технологий производства, позволяющих изготавливать такие препараты. Одной из таких технологий является трехмерная печать.

Для производства пленок можно использовать такие виды трехмерной печати, как струйная печать, флексография, послойное наплавление (FDM-печать) и полужидкостная печать (SSE-печать). Технология струйной печати имеет ряд ограничений, таких как требования к физико-химическим свойствам растворов и необходимость использования подложки. FDM-печать сопровождается плавлением филаментов при высоких температурах, что

может негативно сказаться на свойствах лекарственных веществ. В качестве альтернативы данному способу была предложена SSE-печать.

Таким образом, целью данного прикладного проекта являлась разработка состава и технологии персонализированных антибактериальных дентальных пленок. Для достижения цели необходимо было решить следующие задачи:

- провести анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования;
- изучить возможность применения трехмерной печати в производстве фармацевтических пленок;
- подобрать состав, обеспечивающий необходимые технологические свойства дентальных пленок, с применением методов математического планирования;
- оценить технологические свойства фармацевтических пленок, напечатанных методом SSE-печати.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследований

При разработке пленок была использована активная фармацевтическая субстанция — метронидазол и вспомогательные вещества, соответствующие требованиям мировых фармакопей.

Метронидазол («Хубэй Хунюань Фармасьютикал Текнолоджи Ко, Лтд») является представителем группы нитроимидазолов, высокоактивен в отношении анаэробных микроорганизмов и вследствие этого является препаратом первого выбора при лечении заболеваний ротовой полости [11, 26].

В качестве пленкообразующего полимера была выбрана гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) различных молекулярных масс фирмы Venesol марок: E15 PH-CR (молекулярная масса 60 300 г/моль), E10M PH-CR (746 000 г/моль), E4M PH-CR (400 000 г/моль), K100LV PH PRM (164 000 г/моль).

В качестве пластификаторов, улучшающих пластичность пленки, были выбраны глицерин (ГЛ) (ЗАО «Аист»), пропиленгликоль (ПГ) (АО «Экос-1»), полиэтиленгликоль (ПЭГ) (АО «НИЖНЕКАМСКНЕФТЕХИМ»), поливиниловый спирт (ПВС) (Japan Vam and Poval Co), маннитол (Roquette, Pearlitol 100 SD).

В качестве вещества, улучшающего адгезию геля к подложке, был выбран поливинилпирролидон (ПВП) марки Kollidon® 90 F фирмы BASF.

В качестве солюбилизаторов были использованы блок-сополимер ПЭГ и полиПГ полоксамер 188 (Merck KGaA), лаурилсульфат натрия фирмы (Merck KGaA).

Методы исследований

Разработка состава плёнок с использованием дробного факторного эксперимента. Для оптимизации подбора состава пленок и уменьшения ошибки эксперимента было применено математико-статистическое планирование эксперимента: трехфакторный дробный эксперимент на основе латинского квадрата 4х4.

В качестве факторов, влияющих на качество пленок были выбраны:

А — пленкообразующий полимер;

В — пластификатор, который придает пленкам эластичность и гибкость

С — вспомогательные вещества, наличие которых меняет свойства готовой лекарственной формы. ПВП был выбран в качестве связующего компонента, маннитол — гидрофильного пластификатора, полоксамер 188 и лаурилсульфат натрия — в качестве ПАВ, улучшающих растворимость метронидазола в воде. Каждый фактор имел четыре уровня изменения (таблица 1).

Таблица 1 — Факторы, влияющие на показатели качества пленок

Уровни	Факторы		
	А	В	С
1	ГПМЦ Е10 М	ПГ	ПВП
2	ГПМЦ Е4 М	ГЛ	Полоксамер 188
3	ГПМЦ К100 LV	ПЭГ 400	Маннитол
4	ГПМЦ Е15	ПВС	Лаурилсульфат натрия

Для проверки значимости указанных факторов по плану эксперимента было проведено 16 опытов в условиях, предусмотренных матрицей планирования (таблица 2).

Таблица 2 — Матрица планирования, массы на 100 г готовой суспензии

№	А1	А2	А3	А4	В1	В2	В3	В4	С1	С2	С3	С4
1	5,04	-	-	-	10	-	-	-	3	-	-	-
2	-	5,76	-	-	10	-	-	-	-	3	-	-
3	-	-	9,36	-	10	-	-	-	-	-	3	-
4	-	-	-	19,4	10	-	-	-	-	-	-	3
5	5,04	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	3
6	-	5,76	-	-	-	10	-	-	-	-	3	-
7	-	-	9,36	-	-	10	-	-	3	-	-	-
8	-	-	-	19,4	-	10	-	-	-	3	-	-
9	5,04	-	-	-	-	-	10	-	-	3	-	-
10	-	5,76	-	-	-	-	10	-	3	-	-	-
11	-	-	9,36	-	-	-	10	-	-	-	-	3
12	-	-	-	19,4	-	-	10	-	-	-	3	-
13	5,04	-	-	-	-	-	-	10	-	-	3	-
14	-	5,76	-	-	-	-	-	10	-	-	-	3
15	-	-	9,36	-	-	-	-	10	-	3	-	-
16	-	-	-	19,4	-	-	-	10	3	-	-	-

Для оптимизации показателей качества пленок использовалась обобщенная функция желательности Харрингтона, которая определяется как среднее геометрическое желательностей отдельных критериев оптимизации, и рассчитывается по формуле:

$$D = \sqrt[4]{d_1 d_2 d_3 d_4},$$

где d1 — желательность критерия оптимизации Y1;

d2 — желательность критерия оптимизации Y2;

d3 — желательность критерия оптимизации Y3;

d4 — желательность критерия оптимизации Y4.

В качестве критериев оптимизации составов пленок были выбраны: качество печати (Y1), отклонение от средних геометрических размеров и массы пленок (Y2), время удерживания пленок на слизистой полости рта (Y3) и высвобождение метронидазола из пленок (Y4).

Для построения шкалы желательности отдельных критериев оптимизации использовали количественные оценки с интервалом значений желательностей от 0 до 1, где $D = 0$ соответствует наихудшему значению показателей свойств, а $D = 1$ — наилучшему.

Качество печати оценивалось субъективно. Поскольку выбор оптимального состава основывался на значении обобщенной функции желательности, для упрощения расчетов качество печати оценивалось значениями от 0 до 1:

- 0 — гель расслаивается, не пригоден для печати;
- 0,1 - 0,2 — при печати наблюдается нарушение геометрии пленки;
- 0,3 - 0,6 — гель имеет плохую адгезию первого слоя или значительно растекается при печати;
- 0,7 - 0,9 — гель незначительно растекается.
- 1 — печать без нарушений.

Испытание однородности массы проводили согласно ОФС.1.4.2.0009.15 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» для 10 напечатанных пленок каждого состава. Для оценки однородности массы взвешивали каждую пленку в отдельности с точностью до 0,001 г, рассчитывали среднюю массу и отклонение от средней массы.

Определение геометрических размеров пленок проводилось с помощью линейки измерительной металлической с поверкой. Определение толщины пленок проводилось с помощью микрометра с цифровой индикацией.

Определение времени удерживания пленок на слизистой оболочке ротовой полости проводили в искусственной слюнной жидкости, используя щеки кроликов. Пленку фиксировали на слизистую щеки (рисунок 1), щеку помещали в раствор, измеряя время удерживания пленки.



Рисунок 1 — Определение времени удерживания пленок на слизистой оболочке ротовой полости

Тест «Растворение» проводили согласно ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Условия проведения испытания: аппарат типа «Вращающаяся корзинка», скорость вращения — 100 об/мин, среда растворения — искусственная слюнная жидкость [44], температура среды — 37 °С.

Подготовка гелей для печати. Вещества отвешивали на аналитических весах ООО «Сартогосм». Навеску ГПМЦ заливали необходимым объемом воды в соответствии с планом эксперимента, интенсивно перемешивали в течение 20-30 минут и оставляли на 1-2 часа для набухания. Навеску метронидазола измельчали в ступке. В случаях, когда в состав геля входил лаурилсульфат натрия, его добавляли к измельченному метронидазолу и дополнительно растирали в ступке. После этого в измельченную смесь добавляли пластификатор. Если в состав геля входили ПВП и/или ПВС, их предварительно растворяли в теплой воде, после чего готовили гель ГПМЦ на основе данного раствора. Приготовленными гелями наполняли шприцы и закрывали заглушками.

Шприцы, наполненные гелем, центрифугировали на центрифуге ЦЛн-16 фирмы Xiangzhi Centrifuge при скорости 6000 об/мин в течение 10 минут с целью деаэрации.

SSE-печать пленок. Перед началом печати на рабочую поверхность принтера помещают очищенную полипропиленовую пластину для увеличения адгезии первого слоя геля к поверхности при печати пленок.

Модель пленки разрабатывали с помощью системы трехмерного моделирования Компас 3D (версия 18.1 учебная, Аскон, Российская Федерация). Подготовленную модель сохраняли в формате *.stl. Таким образом, в программе были подготовлены модели в виде параллелепипеда размерами 10x10x1 и 20x20x1 мм. Файл формата *.stl открывали в слайсере Cura (версия 4.3, Ultimaker, Нидерланды). Установленные в данной работе основные параметры приведены в таблице 3. Для передачи задания и контроля за процессом была использована программа Repetier-Host (версия 2.1.6, Hot-World GmbH & Co.KG, Германия).

Печать пленок осуществлялась на установке с числовым программным управлением, разработанной на базе лаборатории аддитивных технологий Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета (СПХФУ).

Напечатанные пленки на полипропиленовой пластине перекладывали на накопительный стол и оставляли сушиться на воздухе в течение 2 часов. После сушки пленки удаляли с пластины и хранили в эксикаторе.

Таблица 3 — Основные параметры SSE-печати пленок

Параметр печати	Значение
Скорость печати, мм/с	7
Высота слоя, мм	0,5
Ширина линии, мм	0,5
Процент заполнения, %	100
Шаблон заполнения	линии

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Печать пленок с метронидазолом

Так как составы гелей получали путем перемешивания, то в шприцах наблюдалось большое количество пузырей воздуха. Центрифугирование проводилось для деаэрации гелей в шприцах, поскольку наличие воздуха может негативно сказаться на однородности массы пленок и распределении метронидазола в них.

При центрифугировании на скоростях более 8000 об/мин деаэрация происходила в течение 5 мин, однако, наблюдалось появление трещин на стенках шприца. С целью минимизации времени центрифугирования был выбран режим: скоростью вращения 6000 об/мин, время центрифугирования 10 мин.

В процессе печати пленок оценивалось ее качество. При печати гелями составов № 1, № 3, № 6, № 8 наблюдалось незначительное растекание стенок пленок, нарушение геометрии. При печати составов № 2, № 4, № 7, № 9-№ 11 не наблюдалось нарушений процесса печати. Гель состава № 5 имел высокую вязкость, при печати наблюдалось образование пустот из-за малой адгезии друг к другу линий заполнения. Образец состава № 12 имел низкую адгезию первого слоя, что привело к дефектам печати. Гели образцов № 13 и № 14 расслаивались, что вызывало затруднения при печати, поэтому данные пленки напечатаны не были и в последующих экспериментах не исследовались. Составы № 15 и № 16 оказались пригодны

для печати пленок только размеров 10x10x2 мм и менее. При печати пленок больших размеров гель застревал в игле, что нарушало процесс печати. Перевод качества печати составов № 1-16 в частные желательности приведен в таблице 4.

Таблица 4 — Перевод качества печати составов № 1-16 в частные желательности

№ состава	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Качество печати	0,8	1	0,8	1	0,1	0,8	1	0,8	1	1	1	0,6	0	0	0,2	0,2

После высушивания поверхность напечатанных пленок была ровная, гладкая, без механических повреждений. Внешний вид пленок показан на рисунке 2.



Рисунок 2 — Внешний вид пленок сразу после печати (слева) и после высушивания (справа)

Определение средней массы, отклонения от средней массы, геометрических размеров пленок с метронидазолом

Все напечатанные пленки контролировали по геометрическим параметрам и однородности массы (таблица 5). Поскольку в Государственной Фармакопее РФ отсутствуют указания по допустимому отклонению от средней массы пленок, было выбрано значение 10 %, соответствующее требованиям к таблеткам без оболочки и таблеткам, покрытым пленочной оболочкой.

Согласно полученным данным, отклонения геометрических параметров пленок составляли менее 1 %, что говорит о высокой точности печати. Напечатанные пленки всех составов имели отклонение от средней массы менее 7%, что удовлетворяет выбранному показателю.

Отклонения геометрических размеров пленок были менее значительными, чем отклонение в массе. Для перевода величины отклонения массы пленок в частную желательность был построен график, представленный на рисунке 3.

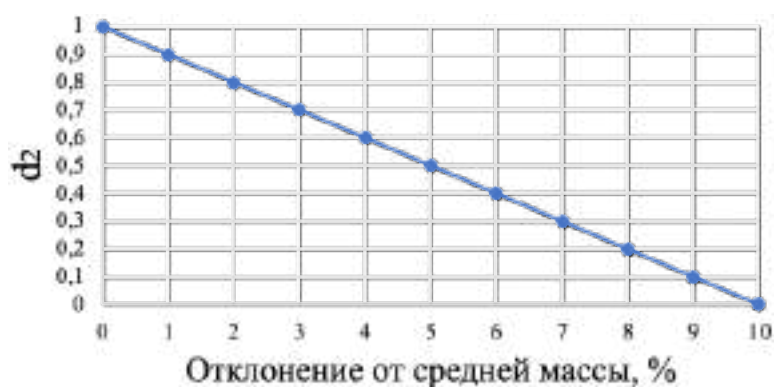


Рисунок 3 — График перевода показателя в частные желательности

Таблица 5 — Геометрические параметры, отклонение массы напечатанных пленок

№	Средний размер, мм	Отклонение от среднего размера, %	Средняя толщина, мм	Отклонение от средней толщины, %	Средняя масса, г	Отклонение от средней массы, %
1	9,98 ± 0,07	0,7	0,6101 ± 0,0013	0,2	0,0437 ± 0,0016	3,6
2	10,02 ± 0,03	0,3	0,5797 ± 0,0004	0,1	0,0398 ± 0,0010	2,4
3	9,81 ± 0,11	1,1	0,5934 ± 0,0003	0,1	0,0470 ± 0,0006	1,3
4	10,14 ± 0,10	1,0	0,6089 ± 0,0008	0,1	0,0593 ± 0,0024	4,0
5	10,06 ± 0,07	0,7	0,6047 ± 0,0006	0,1	0,0443 ± 0,0004	0,9
6	10,04 ± 0,03	0,3	0,6552 ± 0,0007	0,1	0,0461 ± 0,0009	2,0
7	10,01 ± 0,12	1,2	0,5881 ± 0,0009	0,2	0,0508 ± 0,0017	3,4
8	9,95 ± 0,09	0,9	0,6359 ± 0,0013	0,2	0,0673 ± 0,0015	2,3
9	9,91 ± 0,04	0,4	0,5901 ± 0,0005	0,1	0,0465 ± 0,0007	1,5
10	10,02 ± 0,08	0,8	0,6099 ± 0,0006	0,1	0,0427 ± 0,0016	3,8
11	10,11 ± 0,05	0,5	0,6214 ± 0,0008	0,1	0,0497 ± 0,0005	0,9
12	10,08 ± 0,07	0,7	0,6420 ± 0,0014	0,2	0,0431 ± 0,0027	6,2
13	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-
15	9,98 ± 0,10	1,0	0,5800 ± 0,0011	0,2	0,0490 ± 0,0027	5,4
16	10,05 ± 0,02	0,2	0,5912 ± 0,0004	0,1	0,0506 ± 0,0015	2,9

ИЗУЧЕНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ МЕТРОНИДАЗОЛА ИЗ ПЛЕНОК

Количественное определение метронидазола осуществляли методом спектрофотометрии. Спектр поглощения субстанции метронидазола имеет наибольшую оптическую плотность при длине волны 318 нм (рисунок 4). Такой же пик наблюдается на спектре поглощения геля с метронидазолом, что говорит о совместимости действующего и вспомогательных веществ.

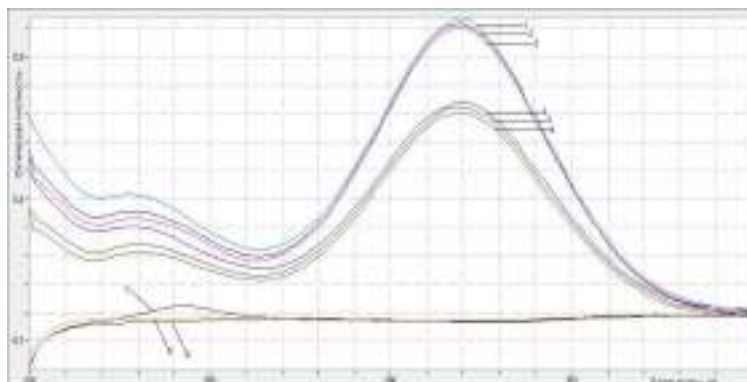


Рисунок 4 — Спектры поглощения метронидазола в растворе (рН 6,8) (1-3), геля с метронидазолом (4-6) и геля-плацебо (7-9)

Кинетику высвобождения метронидазола определяли, используя тест «Растворение». Кривые высвобождения метронидазола представлены на рисунке 5.

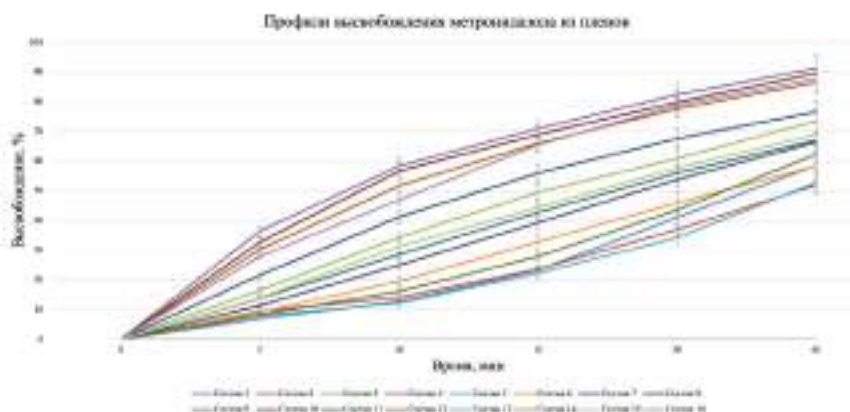


Рисунок 5 — Профили высвобождения метронидазола из пленок

Для выбора оптимального состава пленок было необходимо перевести процент высвобождения метронидазола в частные желательности. Согласно Государственной Фармакопее РФ, количество высвободившегося в течение 45 минут действующего вещества должно составлять не менее 75%.

В соответствии с требованиями к высвобождению действующих веществ был построен график перевода процента высвобождения метронидазола из пленок в среднюю желательность (рисунок 6).

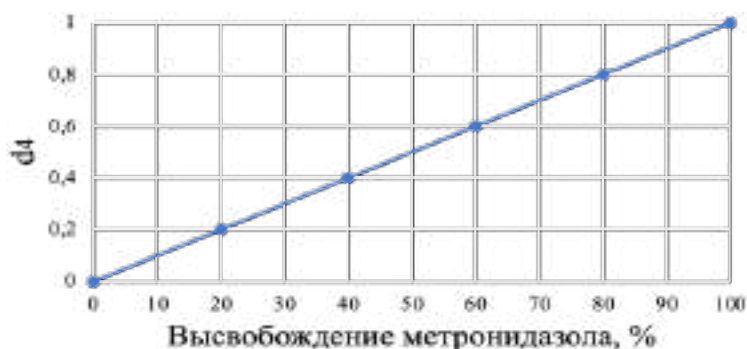


Рисунок 6 — График перевода показателя в частные желательности

Данному требованию удовлетворяют составы № 4, № 7, № 8, № 12 и № 16.

Изучение времени удерживания пленок на слизистой рта

Определение времени удерживания пленок на слизистой проводилось с целью сравнения мукоадгезивных свойств каждого состава. Полученные данные приведены в таблице 6.

Таблица 6 — Время удерживания пленок на слизистой

№ состава	Время удерживания на слизистой, мин	№ состава	Время удерживания на слизистой, мин	№ состава	Время удерживания на слизистой, мин	№ состава	Время удерживания на слизистой, мин
1	180	5	180	9	15	13	-
2	180	6	180	10	150	14	-
3	10	7	180	11	20	15	10
4	40	8	30	12	10	16	10

Согласно литературным данным, высвобождение метронидазола, достаточного для обеспечения терапевтического действия, происходит за 90 минут. То есть, в течение данного времени пленка должна находиться на слизистой оболочке. В соответствии с этим был построен график перевода времени удерживания пленки на слизистой в частную желательность (рисунок 7).

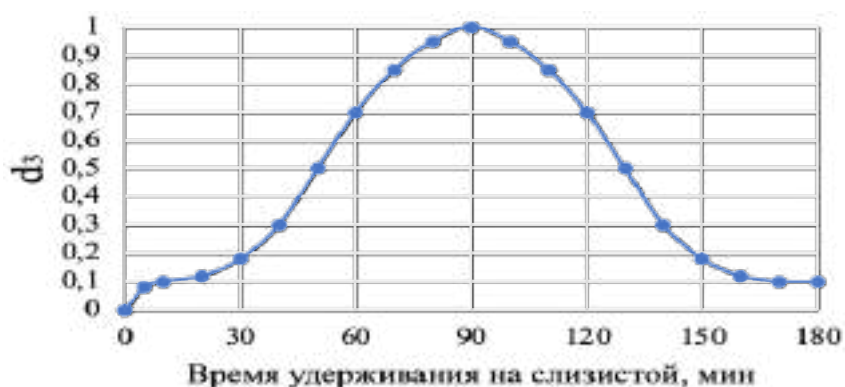


Рисунок 7 — График перевода показателя в частные желательности

Выбор оптимального состава пленок с использованием обобщенной функции желательности

Проанализировав полученные результаты и определив частные желательности каждого из критериев оптимизации, была составлена сводная таблица и рассчитана обобщенная функция желательности Харрингтона для каждого состава (таблица 7).

Таблица 7 — Результаты исследований по оптимизации качественных показателей пленок с метронидазолом

№ состава	Факторы			Y ₁	d ₁	Y ₂	d ₂	Y ₃	d ₃	Y ₄	d ₄	D
	A	B	C									
1	A ₁	B ₁	C ₁	0,8	0,8	3,6	0,64	180	0,1	58,44	0,58	0,46
2	A ₂	B ₁	C ₂	1	1	2,4	0,76	180	0,1	51,79	0,52	0,46
3	A ₃	B ₁	C ₃	0,8	0,8	1,3	0,87	10	0,1	73,48	0,73	0,46
4	A₄	B₁	C₄	1	1	4,0	0,6	40	0,5	91,14	0,91	0,80
5	A ₁	B ₂	C ₄	0,1	0,1	0,9	0,91	180	0,1	52,74	0,53	0,32
6	A ₂	B ₂	C ₃	0,8	0,8	2,0	0,8	180	0,1	58,26	0,58	0,46
7	A ₃	B ₂	C ₁	1	1	3,4	0,66	180	0,1	76,57	0,77	0,51
8	A ₄	B ₂	C ₂	0,8	0,8	2,3	0,77	30	0,2	89,46	0,89	0,60
9	A ₁	B ₃	C ₂	1	1	1,5	0,85	15	0,1	62,32	0,62	0,50
10	A ₂	B ₃	C ₁	1	1	3,8	0,62	150	0,2	66,36	0,66	0,59
11	A ₃	B ₃	C ₄	1	1	0,9	0,91	20	0,1	67,04	0,67	0,52
12	A ₄	B ₃	C ₃	0,3	0,3	6,2	0,38	10	0,1	86,39	0,86	0,38
13	A ₁	B ₄	C ₃	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	A ₂	B ₄	C ₄	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	A ₃	B ₄	C ₂	0,2	0,2	5,4	0,46	10	0,1	68,98	0,69	0,44
16	A ₄	B ₄	C ₁	0,2	0,2	2,9	0,71	10	0,1	87,55	0,88	0,45

С учетом функции желательности лучший результат с наибольшим значением D показал состав № 4, данный состав включает в себя ГПМЦ низкой молекулярной массы марки Е15, пропиленгликоль, лаурилсульфат натрия и метронидазол. Таким образом, образец номер 4 был выбран для оптимизации состава и дальнейших исследований.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Была разработана технология получения мукоадгезивных пероральных антибактериальных пленок для наклеивания на десну. Проведен анализ полимеров, разрешенных для медицинского применения, их пригодность в качестве пленкообразующих полимеров с мукоадгезивными свойствами.

Была использована технология трехмерной печати для создания персонализированных лекарственных средств в виде пленок. Перспективы применения данной лекарственной формы позволяют предположить, что в будущем она станет одной из самых покупаемых лекарственных форм. Разработка отечественных лекарственных препаратов актуальна, так как поможет России сохранять лекарственную безопасность и не зависеть от поставок из других стран. Развитие современных технологий в фармацевтической разработке позволят укрепить технологический суверенитет нашей страны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения исследовательской работы была изучена актуальность применения фармацевтических пленок для лечения заболеваний ротовой полости. Обзор литературы

показал актуальность разработки персонализированных пленок для лечения заболеваний ротовой полости.

Была изучена возможность применения трехмерной печати в производстве фармацевтических пленок. На основе изученной литературы был сделан вывод о том, что наиболее подходящей для производства пленок является технология SSE-печати.

Проведен подбор состава, обеспечивающий необходимые технологические свойства ден-тальных пленок. Для этого было применено статистическое планирование эксперимента методом латинского квадрата 4x4. За счет перевода качественных параметров в частные желательности данный подход позволил оценить влияние каждого фактора на качество пленок.

В рамках данного проекта была проведена оценка технологических свойств лекарственных пленок, напечатанных методом SSE-печати. Конечный состав пленок выбирался с учетом таких критериев, как качество печати, отклонение от средних размеров и массы, время удерживания на слизистой, а также высвобождение действующего вещества.

Для оценки выбранных показателей была использована функция желательности Харрингтона. В соответствии с результатами исследований для дальнейших изучений был выбран состав № 4, содержащий ГПМЦ низкой молекулярной массы марки E15, пропиленгликоль, лаурилсульфат натрия и метронидазол.

На основании полученных данных в процессе выполнения настоящего исследования планируется продолжить и разработать пленки, содержащие другие лекарственные вещества, обладающие антимикробной активностью.

Применение трехмерной печати считаем актуальной для создания персонализированных лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. (Trans)buccal drug delivery // Nanotechnology for Oral Drug Delivery/ G. Sandri, M. Ruggeri, S. Rossi, M. C. Bonferoni [et al.]. — Academic Press, 2020. — С. 225–250.
2. Агнезе, Т. Сравнение различных пластификаторов в зависимости от их воздействия на сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата / Т. Агнезе, Т. Цех, М. Хаберехт // Фармацевтическая отрасль. — 2017. — Т. 2(61). — С. 86 -90.
3. Беркутова И.С. Комплексное лечение хронического генерализованного пародонтита с применением современных антибактериальных препаратов: дисс. канд. мед. наук: 14.01.14/ Беркутова Ирина Сергеевна — Москва, 2015. — 155 с.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания. — М., 2018. Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
5. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
6. Зинченко, А. А. Влияние растворенного в крови воздуха на динамику свертывания *in vitro* / А. А. Зинченко, В.М. Шаталов // Физика живого. — 2010. — Т. 18 (1). — С. 31-25.
7. Крякунова, Е. В. Влияние пластификаторов на физико-механические свойства пленочных материалов на основе крахмала / Т.Н. Манахова, З.А. Канарская, О.С. Михайлова, Я.В. Казаков // Вестник Казанского технологического университета. — 2013. — № 22. — С. 225 -228.
8. Литвиненко, Т.Н. Разработка полимерных пленок с гентамицина сульфатом для терапевтической коррекции эрозий (псевдоэрозий) шейки матки / Т.Н. Литвиненко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2014. — № 2(15). — С. 8-10.

9. Морозов Д.И. Применение сочетанного воздействия высокочастотного ультразвука и антибактериальной терапии в комплексном лечении пародонтита: дисс. Канд. мед. наук: 14.01.14/ Морозов Дмитрий Иванович — Москва, 2021. — 125 с.
10. Орехова, Л.Ю. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, Ю.С. Бурлакова // Пародонтология. — 2016. — Т. 21 (1) — С. 34-39.
11. Солдатова Е.С. Разработка схемы комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта: дисс. канд. мед. наук: 14.01.14/ Солдатова Евгения Сергеевна — Уфа, 2018. — 132 с.
12. Туреева, Г.М. Оптимизация состава стоматологических лекарственных плёнок, содержащих линкомицин и облепиховое масло / Г.М. Туреева, М. Мадаминава // Science Time. — 2018. — №. 1 (49). — С. 80- 85.
13. Auriemma, G. Additive Manufacturing Strategies for Personalized Drug Delivery Systems and Medical Devices: Fused Filament Fabrication and Semi Solid Extrusion / G. Auriemma, C. Tommasino, G. Falcone, T. Esposito, C. Sardo, R.P. Aquino // Molecules. — 2022. — Т. 27. — С. 2784.
14. El-Gendy, N. A. Pharmaceutical Plasticizers for Drug Delivery Systems / N.A. El-Gendy // Current Drug Delivery. — 2012. — Vol. 9. — P. 148-163.
15. European Pharmacopoeia. 9th edition. — Strasbourg: Council of Europe, 2016.
16. Firth, J. The role of semi-solid extrusion printing in clinical practice/ J. Firth, A.W. Basit, S. Gaisford // 3D Printing of Pharmaceuticals. — 2018. — № 31. — С. 133-151.
17. Garcia, P. S. Citric acid as multifunctional agent in blowing films of starch/PBAT / P.S. Garcia, M.V. Grossmann, F. Yamashita, S. Mali, L. H. Dall-Antonia, W.J. Barreto // Química Nova. — 2011. — Т. 34(9). — С. 1507-1510.
18. Goyanes, A. Automated therapy preparation of isoleucine formulations using 3D printing for the treatment of MSUD: First single-centre, prospective, crossover study in patients / A. Goyanes, C.M. Madla, A. Umerji, G.D. Piñeiro, J.M.G. Montero, M.J.L. Diaz, M.G. Barcia, F. Taherali, P. Sánchez-Pintos, M.-L. Couce / International Journal of Pharmaceutics. — 2019. — № 567. — С. 118497.
19. Hakalahti, M. Effect of Interfibrillar PVA Bridging on Water Stability and Mechanical Properties of TEMPO/NaClO₂ Oxidized Cellulosic Nanofibril Films / M. Hakalahti, A. Salminen, J. Seppälä, T. Tammelin, T. Hänninen, // Carbohydrate Polymers. — 2015. — Т. 126. — С. 78-82.
20. Hot Melt Extrusion // Lubrizol Life Science. Режим доступа: URL: <https://lubrizolcdmo.com/technical-briefs/hot-melt-extrusion/> (дата обращения: 05.05.2022).
21. Ibrahim, Y.H.E.Y. Design and characterization of chitosan/citrate films as carrier for oral macromolecule delivery / Y.H.E.Y. Ibrahim, G. Regdon, K. Kristo, A.D. Kelemen, M.E. Adam, E.I. Hamedelniei, T. Sovany // European Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2020. — Т. 146. — С. 105270.
22. Jani, R. Hot melt extrusion: An industrially feasible approach for casting orodispersible film / R. Jani, D. Patel // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2015. — Т. 10(4). — С. 292-305.
23. Jarray, A. Polymer-plasticizer compatibility during coating formulation: A multi-scale investigation / A. Jarray, V. Gerbaud, M. Hemati // Progress in Organic Coatings. — 2016. — V. 101. — С. 195-206.
24. Karki, S. Thin films as an emerging platform for drug delivery / S. Karki, H. Kim, S.-J. Na, D. Shin, K. Jo, J. Lee // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2016. — Т. 11(5). — С. 559-574.

25. Ketul, P. Fast dissolving films: a novel approach to oral drug delivery / P. Ketul, K.R. Patel, M.R. Patel, N.M. Patel // *International Journal of Pharmacy Teaching & Practices*. — 2013. — Т. 4(2). — С. 655-661.
26. Khan, G. Development and Evaluation of Biodegradable Chitosan Films of Metronidazole and Levofloxacin for the Management of Periodontitis / G. Khan, S.K. Yadav, R.R. Patel, G. Nath, M. Bansal, B. Mishra // *An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. — 2016. — № 17. — С. 1312–1325.
27. Krull, S.M. Critical material attributes (CMAs) of strip films loaded with poorly water-soluble drug nanoparticles: I. Impact of plasticizer on film properties and dissolution / S.M. Krull, H.V. Patel, M. Li, E. Bilgili, R.N. Dave // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2016. — V. 92. — P. 146-155.
28. Kumar, A., Why Chitosan? From properties to perspective of mucosal drug delivery / A. Kumar, A. Vimal, A. Kumar // *International journal of biological macromolecules*. — 2016. — Т. 91. — С. 615-622.
29. Lim, S.Y. Mucoadhesive thin films for the simultaneous delivery of microbicide and anti-inflammatory drugs in the treatment of periodontal diseases / S.Y. Lim, M. Dafydd, J. Ong, L.A. Ord-McDermott, E. Board-Davies, K. Sands, D. Williams, A.J. Sloan, C.M. Heard // *International Journal of Pharmaceutics*. — 2020. — Т. 573. — С. 118860.
30. Ma, X. Structural characterization and properties of polyols plasticized chitosan films / X. Ma, C. Qiao, X. Wang, J. Yao, J. Xu // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2019. — V. 135. — P. 240-245.
31. Mahajan, P. Mucoadhesive drug delivery system: a review / P. Mahajan, A. Kaur, G. Aggarwal, H. Si // *International Journal of Drug Development and Research*. — 2013. — V. 5. — №. 1. — P. 11-20.
32. Mazumder, S. Quality by Design approach for studying the impact of formulation and process variables on product quality of oral disintegrating films / S. Mazumder, N. Pavurala, P. Manda, X. Xu, C.N. Cruz, Y.S.R. Krishnaiah // *International Journal of Pharmaceutics*. — 2017. — V. 527 (1-2). — P. 151-160.
33. Musazzi, U.M. Trends in the production methods of orodispersible films / U.M. Musazzi, G.M. Khalid, F. Selmin, P. Minghetti, F. Cilurzo // *International Journal of Pharmaceutics*. — 2020. — Т. 576. — С. 118963.
34. Nicolazzo J.A. Buccal penetration enhancers--how do they really work? / J.A. Nicolazzo, B. L. Reed, B.C. Finnin // *Journal of Controlled Release*. — 2005. — V. 105 (1-2). — P. 1-15.
35. Okwuosa, T.C. Fabricating a shell-core delayed release tablet using dual FDM 3D printing for patient-centred therapy/ B.C. Pereira, B. Arafat, M. Cieszynska, A. Isreb, M.A. Alhnan // *Pharmaceutical Research*. — 2017. — Т. 34(2). — С. 427–37.
36. Oral health. World Health Organization [Электронный ресурс] — Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
37. Pacheco, M.S. A review on orally disintegrating films (ODFs) made from natural polymers such as pullulan, maltodextrin, starch, and others / M.S. Pacheco, D. Barbieri, C. F. de Silva, M. A. de Moraes // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2021. — Т. 178. — С. 504-513.
38. Paolicelli, P. Effect of glycerol on the physical and mechanical properties of thin gellan gum films for oral drug delivery / P. Paolicelli, S. Petralito, G. Varani, M. Nardoni, S. Pacelli, L.D. Muzio, J. Tirillo, C. Bartuli, S. Cesa, M. A. Casadei, A. Adrover // *International Journal of Pharmaceutics*. — 2018. — V. 547(1-2). — P. 226-234.

39. Partheniadis, I. A Mini-Review: Needleless Electrospinning of Nanofibers for Pharmaceutical and Biomedical Applications / I. Partheniadis, I. Nikolakakis, I. Laidmäe, J. Heinämäki // *Processes*. — 2020. — Т. 8(6). — С. 673.
40. Politis, S.N. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development / S.N. Politis, P. Colombo, G. Colombo, D.M. Rekkas // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. — 2017. — V. 43(6). — P. 889-901.
41. Prajapati, V.D. Pullulan based oral thin film formulation of zolmitriptan: Development and optimization using factorial design / V.D. Prajapati, A.M. Chaurhari, A.K. Gandhi, P. Maheriya // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2018. — Т. 107 (B). — С. 2075-2085.
42. Saringat, H. The influence of different plasticizers on some physical and mechanical properties of hydroxypropyl methylcellulose free films / H. Saringat, K. I. Alfadol, G.M. Khan // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2005. — V.18. — P. 25-38.
43. Şenel, S. Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations / S. Senel, A.A. Hincal // *Journal of Controlled Release*. — 2001. — V. 72(1-3). — P. 133-144.
44. Sinha Suhani and Dutt Rohit *, Oral Soluble Films: Attributes of the Polymeric Material and Critical Process Parameters for Designing Good Quality Films, *Current Applied Polymer Science* 2019; 3(3) .167-188
45. Tang, L. Development of bilayer films based on shellac and esterified cellulose nanocrystals for buccal drug delivery / Tang, L., Hong, B., Li, T. // *Cellulose*. — 2019. — Vol. 26. — P. 1157-1167.
46. Thakur S, Tyagi LK. Orodispersible films and their patent technology's as a novel drug delivery systems. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2019; Article No. 08;58(1):52–60.
47. The Prevalence of Oral Disease [Электронный ресурс] — Режим доступа: <https://www.listerineprofessional.com/clinical-evidence/global-burden-oral-disease-prevalence>
48. The United States Pharmacopeia USP 35/NF 30. Nomenclature, United Book Press, 2011:1121–1136.
49. Thin Film Drugs Market [Электронный ресурс] — Режим доступа: <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/thin-film-drugs-market>
50. Vieira, M.G.A. Natural-based plasticizers and biopolymer films: A review / M.G.A. Vieira, M.A. da Silva, M.M. Beppu // *European Polymer Journal*. — 2011. — V. 47(3). — P. 254-263.
51. Visser, J.C. Quality by design approach for optimizing the formulation and physical properties of extemporaneously prepared orodispersible films / J.C. Visser, W.M.C. Dohmen, W.L.J. Hinrichs, J. Breikreutz, H.W. Frijlink, H. J. Woerdenbag // *International Journal of Pharmaceutics*. — 2015. — V. 485 (1-2). — P. 70-76.

ОЦЕНКА КАРДИОРИСКА И СТРЕССА

Организация: ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»

Проектная команда: Токарев А.Р.¹, Малютина Е.А., Чернов М.П., Караваев Д.А.,
Бросалов А.С., Токарева С.В., Степина А.В.

1. Ассистент кафедры Анестезиологии и Реаниматологии ТУЛГУ, кандидат медицинских наук

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), как известно, являются ведущей причиной смерти во всем мире. Сердечно-сосудистая заболеваемость (ССЗ) характеризуются высокой летальностью. Психологический стресс способствует развитию ССЗ, например известно, что у пациентов с ИБС острый психологический стресс вызывает транзиторную ишемию миокарда, а длительный стресс может увеличить риск рецидивов ИБС и летальность. Лабораторная диагностика кардиорисков заключается в определении уровней различных биомаркеров, характеризующих ответ ВНС, ГГНС и иммунной системы на воздействие стрессоров. В качестве таких маркеров служат концентрации холестерина, липидов, провоспалительных маркеров, глюкокортикоидов (кортизол) и катехоламинов (адреналин и норадреналин) в крови, слюне или волосе. Суммирование этих биологических параметров используется для прогноза распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Однако лабораторная диагностика в условиях медицинских организаций трудноосуществима ввиду инвазивности исследования, долгого ожидания результатов анализов крови и лишних затрат по организации сертифицированной лаборатории. Известно, что гемодинамические реакции на стресс являются биомаркерами рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому, следующая задача состоит в поиске действительных неинвазивных гемодинамических показателей, позволяющих оценить реакцию ССС на стресс и доказать их вклад в прогнозировании сопутствующих хронических заболеваний с помощью популяционных исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка экспресс-метода скрининговой диагностики организма с целью оценки риска развития кардиопатологии у лиц с и без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе с использованием аппаратно-программного комплекса для неинвазивной оценки показателей гемодинамики.

Задачи исследования:

- Осуществить популяционный скрининг на релевантных выборках в норме и у лиц с и без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.
- Выявить корреляцию интегральных индексов аппаратно-программного комплекса для неинвазивной оценки показателей гемодинамики с результатами рутинных методов диагностики в норме и патологии.
- Оценить прогностическую ценность показателя стрессоустойчивости и других интегральных показателей аппаратно-программного комплекса для неинвазивной оценки показателей гемодинамики в диагностике выявленных патологий.

Методология и методы исследования. Исследование проведется на базе ГУЗ «Гб №10 г. Тулы». Предполагаемое количество пациентов: 1000. Все пациенты будут обследованы на аппаратно-программном комплексе «Система интегрального мониторинга «СИМОНА 111» (АПК «СИМОНА 111») в течение 4 мин, с последующим усреднением. В программном обеспечении АПК «СИМОНА 111» оцениваются показатели гемодинамики, а также показатели функционального состояния организма (ФСО) и вегетативный статус (ВС). Проводится оценка стресса с помощью опросника стресса PSM-25.

Критерии включения:

- Наличие информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании;
- Возраст более 18 лет;
- Наличие сердечно-сосудистой патологии (Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий);

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе планируется провести аппаратное обследование, включающее измерение показателей гемодинамики, ФСО и ВС с помощью АПК Симона, и тестирование стресса у пациентов на базе ГУЗ «Гб №10 г. Тулы», имеющих сердечно-сосудистую патологию и без сердечно-сосудистой патологии.

На втором этапе оценить результаты и выявить прогностические показатели гемодинамики.

Критерии не включения:

- Сахарный диабет;
- Наличие острого заболевания или обострения хронического заболевания;
- Онкологические заболевания;
- Беременность и лактация;
- Наличие в анамнезе операций на сердце;
- Вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков и других психотропных веществ).

Критерии исключения:

- Пациенты с жалобами на непереносимость лечения;
- Появление заболеваний в период исследования.

Список центров где проводится исследование:

1. ГУЗ «Гб №10 г. Тулы».
2. МКЦ расписать полностью.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Организация: ФГБОУ ВО «Тульский Государственный Университет»

**Проектная команда: Токарев А.Р.¹, Малютина Е.А., Чернов М.П., Караваяев Д.А.,
Бросалов А.С., Токарева С.В., Степина А.В.**

*1. Ассистент кафедры Анестезиологии и Реаниматологии ТУЛГУ, кандидат медицин-
ских наук*

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Известно, что в структуре общей смертности в России более 57% приходится на сердечно-сосудистые заболевания. С точки зрения патофизиологии в основе преждевременной сердечно-сосудистой смерти почти в половине случаев лежит атеросклероз сосудов, который приводит к инфаркту миокарда, ишемическому инсульту или гангрене нижних конечностей [1]. Атеросклероз сосудов характеризуется нарушением эластичности сосудов, сужением просвета и замедлением проходимости тока крови. Сочетание заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов ЖКТ довольно часто встречается в практике терапевта, кардиолога и гастроэнтеролога [2]. Патология органов пищеварения может приводить к функциональным расстройствам сердечно-сосудистой системы. Данное явление обусловлено тем, что пищеварительная система является источником рефлексогенной активности, распространяющейся на сердечно-сосудистую систему, а также объектом высших вегетативных влияний. В связи с этим выделяют ряд висцерокардиальных синдромов: эзофагокардиальный, гастрокардиальный, дуоденокардиальный, холецистокардиальный, аэроколия, ректально-вегетативный. Механизмы их развития до конца не изучены. Клиническая картина висцерокардиальных синдромов включает, как правило, триаду наиболее часто встречающихся симптомов: аритмия, кардиалгия, признаки вегетативной дисфункции (чувство страха, тревоги, головокружение, потливость, одышка, эмоциональная лабильность и др.). Данная симптоматика в большинстве случаев является транзиторной, исчезающей при достижении ремиссии заболеваний органов пищеварения, что обусловлено снижением триггерной активности [3]. Патологии, связанные с изменениями в составе микробиоты кишечника, а именно дисбактериоз, были ассоциированы с такими заболеваниями, как атеросклероз, гипертония, сердечная недостаточность. Кишечная микробиота колонизируется главным образом в толстом кишечнике, который в основном анаэробен и имеет богатую питательную среду, служащую предпочтительным местом для микробной колонизации [4]. Действительно, растущее число исследований указывает на то, что дисбактериоз кишечника выявляется при многочисленных сердечно-сосудистых заболеваниях, включая атеросклероз, гипертоническую болезнь и сосудистую патологию [5]. Установлено, что одной из причин прогрессирования хронической сердечной недостаточности является интоксикация из-за эндотоксина (ЭТ). ЭТ выделяется грамотрицательной флорой, приводит к структурной перестройке стенки толстой кишки, в результате чего увеличивается ее проницаемость. ЭТ — липополисахарид, входящий в состав внешней мембраны клеточной

стенки грамотрицательных бактерий, обитающих в толстой кишке, и обладающий широким спектром различных видов биологической активности, в том числе взаимодействия с эндотелиальными клетками. Отечественные исследования также продемонстрировали, что при прогрессировании хронической сердечной недостаточности отмечается усиление выраженности дисбиоза кишечника и нарастание уровня эндотоксинемии, активация системного воспаления. Причиной изменения биоценоза толстого кишечника служит нарушение его кровоснабжения в связи с падением сердечного выброса и развитием венозного застоя в большом круге кровообращения. Нарушение венозного оттока ведет к повышению проницаемости стенки кишечника, что облегчает поступление ЭТ в кровь. На этом фоне развивается эндотелиальная дисфункция (ЭД), гиперкоагуляция и повышение проницаемости капилляров, что способствует развитию полиорганной недостаточности и увеличению риска сердечно-сосудистых катастроф [2,4]. ЭД может приводить к нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы из-за увеличения постнагрузки. Оптимальная постнагрузка поддерживается за счет баланса в продукции вазорегулирующих факторов эндотелия. ЭД связана, прежде всего, со снижением чувствительности рецепторов эндотелия сосудов к оксиду азота (NO), то есть с ухудшением биодоступности NO. В качестве причины снижения биодоступности NO могут выступать: увеличение продукции активных форм кислорода, разрушающих NO, высокое содержание окисленных липопротеидов низкой плотности, развитие воспалительных изменений сосудистой стенки и высокий уровень ангиотензина II [9]. Течение ЭД сопровождается увеличением синтеза вазоконстрикторных веществ, приводящих к микроциркуляторным нарушениям, в виде нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации приводящие к субклинической стадии атеросклероза [10, 11]. Триметиламин N-оксид (ТМАО) представляет собой органическое соединение, генерируемое микробиотой кишечника. Накопленные данные указывают на тесную связь между высоким уровнем ТМАО в плазме крови и риском развития атеросклероза. Дисбактериоз кишечника приводит к дисбалансу в уровнях метаболитов. Неоднократно ТМАО был вовлечен в прогрессирование атеросклероза. Было показано, что подавление бактерий, продуцирующих ТМАО, уменьшает начало атеросклероза, усиленного диетическим холином, на мышинной модели. Более высокие уровни ТМАО в плазме крови натошак также наблюдались у пациентов с сердечной недостаточностью по сравнению со здоровым контролем [12]. Множество исследований доказывают, что стресс является причиной дисрегуляции оси кишечник-мозг, что приводит к различным заболеваниям кишечника.

В настоящее время рассматривается вопрос возможных механизмов влияния кортикотропин-рилизинг-гормона на эпителий кишечника. В некоторых зарубежных исследованиях выявлено, что кортикотропин-рилизинг-гормон может повышать проницаемость кишечного эпителия путем влияния цитокератина-8, что приводит к ремоделированию актина кишечного эпителия и снижению экспрессии белка ZO-1, обеспечивающему плотные контакты между кишечными эпителиоцитами [17, 18, 19].

Стресс-ассоциированные расстройства могут встречаться во многих разделах клинической медицины, а именно в кардиологии (артериальная гипертензия, аритмия, гиперкоагуляция), гастроэнтерологии (язвенная болезнь желудка, рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника, колит), дерматологии (псориаз, атопический дерматит) и пульмонологии (астма, хроническая обструктивная болезнь легких) [13, 16].

Многофакторные дезадаптационные нарушения, лежащие в основе ЖКР, сопровождаются развитием болевых синдромов, нарушением процессов заживления, синдромом вегетативных расстройств, симптомами астении и депрессии, иммунными нарушениями и др. В конечном счете, указанные процессы характерны для дефицита β -эндорфина [1].

Существует множество методов лечения желудочно-кишечных расстройств, но до сих пор не разработаны патогенетические методы лечения стрессассоциированных ЖКР. Перспективным методом в лечении является стрессассоциированных ЖКР является транскраниальная электростимуляция (ТЭС).

Механизм действия ТЭС связан с избирательной активацией СЛС, а именно, эндорфинергических и серотонинергических структур головного мозга. При этом происходит стимуляция выработки β -эндорфина, являющегося стресс-лимитирующим гормоном, который снижает активность СНС и ГГНС. Таким образом, снижается активность КПА и стимулируются СПА. Эндокринные эффекты β -эндорфина включают торможение выработки вазопрессина, окситоцина, глюкокортикоидов, катехоламинов и ингибирование гонадотропной секреции ГГНС [7, 10, 13, 14]. Таким образом, транскраниальная электростимуляция является перспективным методом коррекции гемодинамических нарушений у пациентов, имеющих сердечно-сосудистую патологию. К достоинствам метода следует отнести его высокую эффективность и низкую стоимость.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность транскраниальной электростимуляции в коррекции гемодинамических нарушений у больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с желудочно-кишечными расстройствами.

Задачи исследования:

- Установить степень нарушения гемодинамики у больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с желудочно-кишечными расстройствами.
- Определить взаимосвязь степени нарушений периферической и центральной гемодинамики у больных с сердечно-сосудистой патологией с тяжестью проявлений ЖКР.
- Оценить эффективность коррекции нарушений гемодинамики с помощью транскраниальной электростимуляции у больных с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с желудочно-кишечными расстройствами.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Обосновано, что устранение симпатикотонии уменьшает выраженность гемодинамических нарушений у больных с сердечно-сосудистой патологией.
2. Установлено, что применение транскраниальной электростимуляции способствует нормализации желудочно-кишечных расстройств, и как следствие уменьшает гемодинамические нарушения при сердечно-сосудистой патологии.
3. Обосновано, что при нормализации биоценоза кишечника снижается количество гемодинамических нарушений и желудочно-кишечных расстройств.
4. Предложено лечение транскраниальной электростимуляцией в качестве снижения риска сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с желудочно-кишечными расстройствами.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

1. Наличие желудочно-кишечных расстройств приводит к гемодинамическим расстройствам, микроциркуляторным нарушениям и эндотелиальной дисфункции.

2. Обусловлена взаимосвязь дисбактериоза кишечника с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим развитием гемодинамических нарушений.
3. Установлена связь между расстройствами ЖКР и гемодинамических нарушений.
4. Предложен оптимальный курс и характеристики тока для транскраниальной электростимуляции.
5. Установлено снижение степени тяжести сердечно-сосудистой патологии и желудочно-кишечных расстройств при уменьшении стресса при лечении транскраниальной электростимуляции.

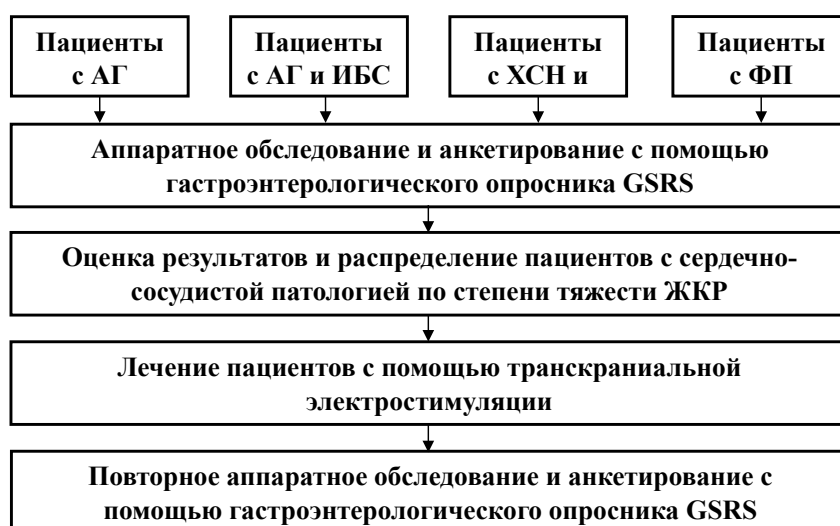
МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе ГУЗ «Гб №10 г. Тулы». Предполагаемое количество пациентов: 100, 50 контрольная группа, 50 группа.

Было проведено обследование n-число пациентов, имеющих сердечно-сосудистую патологию, ассоциированную с желудочно-кишечными расстройствами. Средний возраст пациентов ... лет. Все пациенты были обследованы на аппаратно-программном комплексе «Система интегрального мониторинга «СИМОНА 111» (АПК «СИМОНА 111») в течение 4 мин, с последующим усреднением. В программном обеспечении АПК «СИМОНА 111» выявлялись показатели гемодинамики, а также функционального состояния организма (ФСО) и вегетативный статус (ВС) с учётом индивидуальной гендерно-возрастной и ростовой нормы.

Оценка желудочно-кишечных расстройств проводилась с помощью гастроэнтерологического опросника GSRS. Русскоязычная версия опросника GSRS включает 15 вопросов, демонстрирующих выраженность гастроэнтерологической патологии в соответствии со степенью тяжести проявления симптомов: 0 — не беспокоит, 1 — почти не беспокоит, 2 — немного беспокоит, 3 — беспокоит умеренно, 4 — беспокоит значительно, 5 — беспокоит сильно, 6 — беспокоит очень сильно. В процессе анализа ответов при опросе констатируются синдромы (шкалы): AP — синдром абдоминальной боли, RS — рефлюксный синдром, IS — диспептический синдром, DS — диарейный синдром, CS — констипационный синдром, а также количественный, числовой итог результата (балл) опроса.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



Критерии включения:

- Наличие информированного добровольного согласия на участие в клиническом исследовании;
- Возраст более 18 лет;
- Наличие сердечно-сосудистой патологии (Артериальная гипертензия, Ишемическая болезнь сердца, Хроническая сердечная недостаточность, Фибрилляция предсердий);
- Наличие желудочно-кишечных расстройств.

Критерии не включения:

- Сахарный диабет;
- Наличие острого заболевания или обострения хронического заболевания;
- Онкологические заболевания;
- Беременность и лактация;
- Аллергические реакции на энтеросорбенты;
- Наличие в анамнезе операций на сердце;
- Вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков и других психотропных веществ).

Критерии исключения:

- Пациенты с жалобами на непереносимость лечения;
- Появление заболеваний в период исследования.

На первом этапе планируется провести аппаратное обследование, включающее измерение показателей гемодинамики, ФСО и ВНС с помощью АПК Симона, и гастроэнтерологический опросник GSRS у пациентов на базе ГУЗ «Гб №10 г. Тулы», имеющих сердечно-сосудистую патологию и желудочно-кишечные расстройства.

На втором этапе оценить результаты и распределить пациентов с сердечно-сосудистой патологией по степени тяжести ЖКР.

На третьем этапе исследования Лечение пациентов с транскраниальной элеткростимуляцией.

На четвертом этапе исследования, повторно проводилось повторное аппаратное обследование и анкетирование с помощью гастроэнтерологического опросника GSRS как на первом этапе и сравнительный статистический анализ пролеченных пациентов.

Список клинических центров, где проводится исследование:

- ГУЗ «Гб №10 г. Тулы».
- Медицинский клинический центр Тульского государственного университета.

ПРЕДИКТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ПЕРИОДА

Проектная команда: Трифонова Е.И.¹, Самойлова Ю.Г.², Кошмелева М.В.³, Юн В.Э.⁴, Качанов Д.А.⁵, Матвеева М.В.⁶, Фомина С.В.⁷

Организация: ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

- 1. Ординатор, ассистент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО СибГМУ*
- 2. Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО СибГМУ*
- 3. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО СибГМУ*
- 4. Аспирант, ассистент кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО СибГМУ*
- 5. Ординатор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО СибГМУ*
- 6. Доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, ФГБОУ ВО СибГМУ*
- 7. Кандидат медицинских наук, заведующий отделением ультразвуковой диагностики, ФГБОУ ВО СибГМУ*

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам ВОЗ и Международной федерации диабета (IDF) ожидалось, что с 2000 до 2030 г. количество людей с сахарным диабетом (СД) увеличится с 151–171 млн до 324–366 млн [1]. Однако уже в 2017 г. эксперты сообщили о 415 млн заболевших, что значительно превзошло прогноз, а также отметили возможный рост этого показателя до 629 млн к 2045 г. [2]. Большинство больных СД (77%) — люди трудоспособного возраста (20–64 лет) [2]. При этом у 325 млн человек диагностировано нарушение толерантности к глюкозе, и ожидается, что их количество увеличится до 587 млн через 26 лет [2]. Проводя анализ ситуации в разных странах, Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) заявила о том, что в России может быть от 6,7 до 11 млн больных СД, хотя данные Федерального регистра сахарного диабета в РФ свидетельствуют о меньшем количестве — 4,5 млн [2,3]. Говоря об экономической нагрузке, некоторые авторы предсказывают рост прямых (медицинских) и непрямых (снижение производительности труда, отсутствие на рабочем месте, смерть до выхода на пенсию, т. е. до 65 лет) экономических затрат — с 1,3 трлн до 2,1–2,5 трлн дол. США к 2030 г. [4]. Для России рост заболеваемости СД в будущем может привести к увеличению экономических глобальных затрат в 3–5% в зависимости от различных сценариев [5].

Глобально диабетическая ретинопатия (ДР) является лидирующей причиной потери зрения среди трудоспособного населения. Подсчитано, что слепота у больных СД развивается в 25 раз чаще, чем в среднем в популяции. По результатам глобального метаанализа было показано, что у каждого третьего больного СД (34,6%) наблюдалась какая-либо ДР, у каждого десятого (10,2%) была угрожающая потерей зрения форма (пролиферативная ДР и/или диабетический макулярный отек) [6]. В Российской Федерации в 2016 г. распространенность ДР составила: при СД 1 типа — 38,3% (3805,6 на 10 тыс. взрослых), при СД 2 типа — 15,0% (1497,0 на 10 тыс.

взрослых). Структура новых случаев ДР: непролиферативная стадия при СД 1 типа — 71,4%, при СД 2 типа — 80,3%, препролиферативная ДР (ППДР) — 16,4% и 13,8%, соответственно, ПДР — 12,1% и 5,8%, соответственно, терминальная — 0,2% и 0,1%, соответственно. В большинстве регионов фактическая распространенность ДР превышает регистрируемую по обращаемости в несколько раз [7].

В связи с этим глобально встает вопрос о проведении регулярного скрининга большого количества пациентов с помощью современных методов, которые смогли бы верифицировать признаки диабетической ретинопатии на доклинической стадии. Тогда как, по результатам «Барометра ДР» стало ясно, что, несмотря на распространенные среди пациентов с СД опасения по поводу потери зрения, многие недостаточно информированы о глазных осложнениях СД, не проходят офтальмологические осмотры с должной регулярностью и посещают окулиста уже на поздних стадиях ДР [8]. Около 16% респондентов никогда не обсуждали с врачом глазные осложнения СД до тех пор, пока не появились симптомы [8]. Как показывает практика, многокомпонентные вмешательства позволяют достичь более высоких показателей приверженности скринингу [5].

Актуальность для здравоохранения определяется следующим: на сегодняшний день в клинической практике не существует надежных методов диагностики ранних проявлений диабетической ретинопатии. Необходимость выявления на доклинической стадии очевидна, с точки зрения возможности раннего терапевтического воздействия и, следовательно, предотвращения терминальных осложнений диабетической, в частности развития слепоты, влекущих раннюю инвалидизацию и высокую заболеваемость.

Таким образом важным аспектом в проведении данного скрининга является его экономическая эффективность. Для лечебного учреждения необходимо разрабатывать технологии, позволяющие снизить материальные затраты на проведение скринингового осмотра. Оптимизация здравоохранения сводится к повышению качества оказания медицинских услуг при уменьшении затрат. Рациональное использование средств позволяет перераспределять финансовые потоки внутри лечебного учреждения и улучшать качество оказания помощи [9].

НОВИЗНА МЕТОДА И ЕГО ОТЛИЧИЕ ОТ ИМЕЮЩИХСЯ АНАЛОГОВ

Улучшить доступность офтальмологической помощи может телемедицина. Например, в нескольких больницах, центрах первичной медицинской помощи окрестностей Парижа с 2004 г. внедрена система Ophdiat для скрининга диабетической ретинопатии [10]. Ортоптист или медсестра снимает цифровую фотографию глазного дна без расширения зрачка (часто это происходит на приеме у врача общей практики или эндокринолога), загружает изображение на центральный сервер, где его оценивает офтальмолог, формирует стандартизированное заключение, и оно отправляется лечащему врачу [10,11]. Таким образом, врачи в сжатые сроки получают результаты обследования и могут незамедлительно назначить лечение. Появление этой системы в медицинских учреждениях Франции привело к увеличению числа пациентов, прошедших скрининг, с 50,4 до 72,4% ($p < 0,01$), при этом у офтальмологов на 60% сократилось время на постановку диагноза (с 20–30 мин до 4 мин на один случай) [11]. За 5 лет наблюдения (2004–2008 гг.) увеличилось число граждан с СД, проходящих ежегодную проверку состояния глазного дна, с 38,71 до 51,86% [10].

Нельзя не упомянуть и об опыте Соединенного Королевства, где в 2003 г. была запущена Программа скрининга глаз при диабете государственной службы здравоохранения (NHS Diabetic Eye Screening Programme). Раз в год пациентам с СД старше 12 лет высылаются

письмо с приглашением пройти обследование — фотографирование полей сетчатки через расширенный зрачок с последующим отправлением фотографий специалистам для градации этих изменений (от легкой непролиферативной ДР до ДПР — R0-R3, наличие или отсутствие макулопатии — M0-M1) [12]. Полученные заключения при необходимости проверяются специалистами более высокого уровня и затем отсылаются либо врачу общей практики, либо, если требуется лечение, в офтальмологический центр [12]. Предполагается, что благодаря этой программе ДР перестала быть лидирующей причиной потери зрения в Англии и Уэльсе впервые за 50 лет [13]. Это стало возможно только благодаря всестороннему подходу к проблеме профилактики ДР: решению вопросов финансирования, обеспеченности медицинских организацией техническими средствами, обучению квалифицированного персонала, мерам по информированию пациентов и повышению их заинтересованности, выбору метода скрининга, формированию маршрута скрининга, созданию системы контроля качества [13]. Итогом стал колоссальный охват скринингом, например, в 2017–2018 гг. скринингом были охвачены 82,7% пациентов с СД, которым был показан осмотр сетчатки [14].

Учитывая материалы опубликованных исследований, можно предположить, что использование комплексного подхода в ранней диагностике диабетической ретинопатии может выступать в виде профилактики прогрессирования ретинопатии вплоть до слепоты, а создание базы с помощью телемедицинских технологий позволит вдвое ускорить время принятия решения.

Скрининг — диагностическая процедура, проводимая у пациентов группы риска (с установленным диагнозом СД) с целью выявления поражений сетчатки, требующих дополнительного обследования и лечения [15].

Программа скрининга для выявления различной патологии должна отвечать ряду критериев [16]:

1. Простота. Крайне важно, чтобы используемые исследования были просты в исполнении и могли проводиться младшим медицинским и вспомогательным персоналом.
2. Точность и воспроизводимость. Исследование должно показывать не только истинные результаты измерений показателя у обследуемых, но и стабильные результаты при повторном его проведении.
3. Стоимость. Расходы на скрининг должны соотноситься с преимуществами раннего обнаружения заболевания, т. е. наличия доказательств повышения вероятности выздоровления при раннем начале лечения.
4. Высокая чувствительность и специфичность. Диагностический тест, используемый для скрининга, должен с высокой точностью давать положительный результат, если у пациента верифицировано заболевание, или отрицательный результат, если у обследуемого данная патология отсутствует.

Основными критериями эффективности скрининга являются максимальная информативность неинвазивных диагностических процедур и минимальная стоимость и простота их проведения.

С момента внедрения в клиническую практику классификации ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991 г.) совместно с эндокринологами разработаны методы скрининга и сроки наблюдения пациентов с СД [17]. С тех пор они не подвергались кардинальным изменениям, а лишь дополнялись новыми методами обследования и адаптировались с учетом новых технологий.

Сроки скрининга в РФ определяются алгоритмами специализированной медицинской помощи (СМП), которые приведены в таблице [18].

Скрининг диабетической ретинопатии: сроки первичного и последующих регулярных осмотров офтальмолога в отсутствие диабетических изменений
Скрининг диабетической ретинопатии: сроки первичного и последующих регулярных осмотров офтальмолога в отсутствие диабетических изменений.

Сахарный диабет, тип	Осмотр офтальмолога
СД 1-го типа, взрослые	Не позднее, чем через 5 лет от дебюта СД, далее не реже 1 раза в год
СД 2-го типа	При установлении диагноза СД, далее не реже 1 раза в год
Женщины с СД, планирующие беременность или беременные	При планировании беременности или в течение I триместра, далее 1 раз в триместр и не позднее, чем через 1 год после родоразрешения
Дети с СД 1-го типа	1 раз в год, начиная с 11 лет при длительности СД более 2 лет

Однако в среднем от 40 до 60% пациентов с СД не проходят ежегодный скрининг ДР. Причины отказа от скрининга многочисленны: стоимость обследования; дискомфорт от расширения зрачка и яркого света, необходимого для обследования сетчатки; удаленность места проведения и необходимость траты времени [19].

Если сделать системе скрининга доступной для всех пациентов с сахарным диабетом, это даст существенные результаты по улучшению контроля диабетической ретинопатии, снижению слепоты среди трудоспособного населения, а также будет экономически более выгодно для системы здравоохранения в целом, нежели оплата последствий перехода заболевания в более тяжелые стадии.

Цветовое доплеровское картирование — это метод, позволяющий при помощи цветного модуля визуализировать кровотоки даже в сосудах малого диаметра при наложении цвета на их двухмерное изображение, а также регистрировать сдвиг доплеровских частот в определенной точке сосуда [20]. Закономерности изменений глазного кровотока на разных стадиях диабетической ретинопатии до сих пор до конца не выяснены. Однако большинство исследователей установили взаимосвязь между снижением показателей скорости кровотока в центральной артерии сетчатки (ЦАС) и тяжестью диабетической ретинопатии [21]. Вызывает интерес изучение гемодинамических характеристик глазного кровотока после лазерной коагуляции сетчатки.

Однако до сих пор отсутствуют единые нормативы показателей кровотока в сосудах глаза, поскольку на результат ЦДК влияет целый ряд факторов. Его недостатками являются: операторозависимость метода (аппаратура, датчики и квалификация врача), зависимость показателей гемодинамики от физиологических параметров (уровень артериального давления, сердечный ритм, стенозы и деформации магистральных артерий головы и т. д.). Ряд исследований показал суточную вариабельность показателей кровотока в сосудах глаза [22,23], а также их неустойчивый характер в течение недели и одного месяца [24].

Диабетическая ретинопатия (ДР) относится к микроангиопатиям, поэтому исследование гемодинамики в сосудах глаза при сахарном диабете (СД) играет важную роль. До сих пор остаются противоречивыми сведения о состоянии глазного кровотока при этом заболевании. Большинство авторов определили снижение показателей скорости кровотока в сосудах глаза при СД [25–27]. По данным G. Yilmaz Ovali и соавт. [28], регистрируется увеличение линейной скорости кровотока в глазничной артерии (ГА) при СД без признаков ДР. Т. Kawagishi и соавт. [29] выявили снижение систолической скорости кровотока (V_{syst}) и конечную диастолическую скорость кровотока (V_{diast}), повышение индекса резистентности (RI) в центральной артерии сетчатки (ЦАС) у пациентов, страдающих СД 1 типа. Установлена корреляция между RI в ЦАС и уровнем глюкозы в плазме крови,

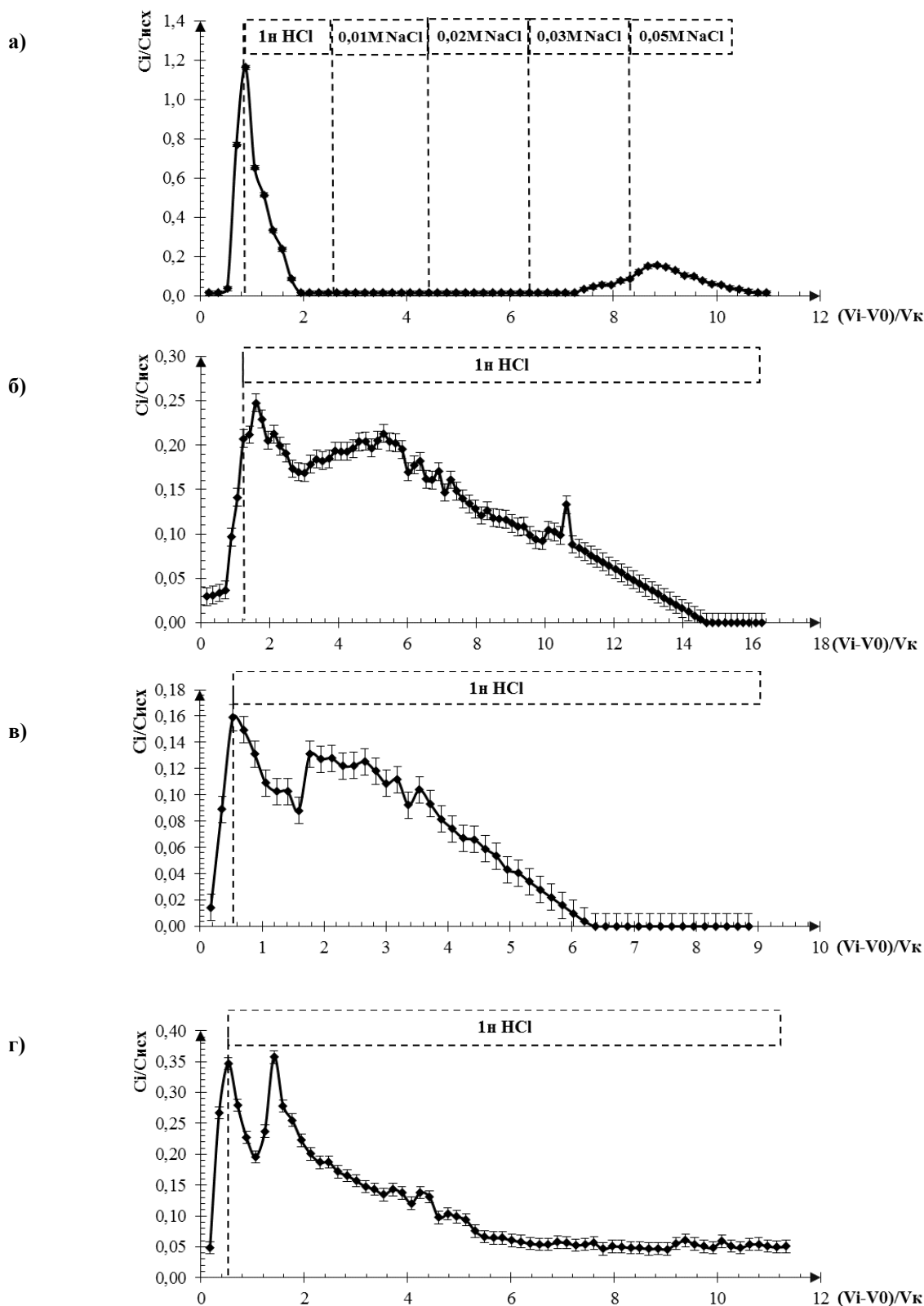


Рисунок 2 — Выходные кривые процесса разделения эфиров тиамин на сорбенте КУ-2-20 при скорости пропускания раствора через колонку: а) 1,5 мл/мин; б) 0,2 мл/мин; в) 0,2 мл/мин при выходе пика 1 (относительный объём 0,0-1,6) и 0,43 мл/мин при выходе пика 2 (относительный объём 1,6-8,9); г) 0,2 мл/мин при выходе пика 1 (относительный объём 0,0-1,0) и 1,5 мл/мин при выходе пика 2 (относительный объём 1,0-11,5)

позволившая авторам сделать вывод о том, что у пациентов с СД I типа и гипергликемией изменение гемодинамики в ЦАС происходит до появления клинических симптомов ДР. А. Mendivil [30] определил достоверное снижение V_{syst} и V_{diast} кровотока в ГА и ЦАС у 25 пациентов с пролиферативной ДР по сравнению с группой контроля (30 здоровых лиц).

В исследовании J. MacKinnon и соавт. [31] установлено снижение V_{syst} и V_{diast} в ЦАС у больных СД с ДР и без ДР. Наибольшее снижение параметров скорости кровотока и увеличение RI наблюдалось у пациентов с препролиферативной ДР и пролиферативной ДР. С использованием ЦДК и импульсной доплерографии установлено снижение V_{syst} и V_{diast} в ЦАС у 44 пациентов с разными стадиями ДР, степень изменений этих показателей коррелировала с прогрессированием заболевания. Отмечено повышение V_{syst} в ГА у больных с препролиферативной ДР и пролиферативной ДР. А. Valli и соавт. [32] регистрировали кровотоки в тонких новообразованных сосудах при пролиферативной ДР.

В исследованиях у пациентов с непролиферативной ДР выявлено достоверное снижение V_{syst} и V_{diast} и увеличение RI в ГА. Наиболее значительные изменения кровотока отмечались в ЦАС, где регистрировали снижение V_{diast} в 2 раза и увеличение RI в 2,5 раза по сравнению с группой здоровых лиц. Аналогичные, но менее выраженные изменения гемодинамических показателей имели место в латеральных и медиальных ЗКЦА [33]. В другом исследовании цветное дуплексное сканирование позволило нам определить критерии риска прогрессирования осложненной пролиферативной ДР: выраженный дефицит ретинального кровотока в ЦАС, изменение кровотока в ГА, сопровождающееся уменьшением разницы между показателями V_{syst} и V_{diast} на 22 % и более от нормы [34].

Развитие визуализирующих диагностических методик привело к возможности использования целого ряда магнитно-резонансных методов исследования, в числе которых протонная магнитно-резонансная спектроскопия, позволяющая оценить метаболический состав различных тканей и определить содержание основных метаболитов, ответственных за структурную и функциональную целостность клеток [35,36]. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия ткани головного мозга дает возможность диагностировать метаболические расстройства [36–38]. Однако в литературе отсутствуют фундаментальные основы применения данного метода у пациентов с СД, и до сих пор нет четких критериев диагностики зрительных нарушений.

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) — одна из наиболее перспективных методик оценки зрительного анализатора, позволяющая одновременно получать данные о метаболизме, кровотоке и структурной характеристике мозга, причем её разрешающая возможность превосходит соответствующие показатели других методик нейровизуализации. ФМРТ рассматривается как способ изучения «функциональной архитектуры» мозга. В основе наиболее широко применяемой методики фМРТ исследования лежит чувствительность импульсной последовательности градиентного эха к изменению оксигенации ткани мозга — эффект BOLD (blood oxygenation level dependent). ФМРТ является неинвазивной, доступной, чувствительной методикой, что предполагает её потенциальное применение для решения клинических задач. Корреляция нейрофизиологических психофизических дефектов с определением анатомической локализации образований указывает на значительную сегрегацию функций в зрительной коре человека, и различные основные или более высокие зрительные нарушения могут быть следствием данного поражения. В исследованиях было выявлено, что у пациентов с ДР изменились внутренние функциональные связи мозга, особенно в областях зрительной функции (затылочная зона) и познания (лобная доля), и эти изменения могут отражать тяжесть зрительной слабости и снижение когнитивных функций [37,39]. Имеются сведения, что корковые области ранней

обработки зрительной информации могут быть затронуты у пациентов с диабетом даже до того, как произойдет повреждение сетчатки [40]

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (пМРС) — это аналитический метод, который позволяет неинвазивно идентифицировать и измерять уровни метаболитов в различных областях головного мозга, определять энергетический обмен и активность процессов в тканях головного мозга [41].

Так было выявлено снижение N-ацетиласпартата в зрительной коре у пациентов с диабетом и уровнем гликированного гемоглобина более 8% по сравнению с теми, у кого уровень ниже 8% [42,43]. Снижение N-ацетиласпартата в сером веществе коры головного мозга может свидетельствовать о ее атрофии, так как указанный метаболит является маркером нейрональной целостности [36,44,45].

Методы диагностики, заявленные в исследовании, являются инновационными, впервые внедряются в клиническую практику в России для диагностики ранних признаков диабетической ретинопатии у детей и подростков с сахарным диабетом и не входят в стандарты оказания ОМС и ВПМ. В перечень исследований ОМС и ВПМ входят рутинные методики, которые не позволяют выявлять изменения на доклинической стадии.

ЦЕЛЬ

Разработать предиктивный алгоритм раннего выявления ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в детском и подростковом возрасте для проведения своевременной терапии и коррекции.

ЗАДАЧИ

1. Оценить эффективность комплексной диагностики ретинопатии на ранних стадиях формирования в зависимости от выраженности компенсации углеводного обмена.
2. Изучить взаимосвязь результатов ультразвуковой диагностики артерий и вен сетчатки, спектроскопии и функциональной МРТ зрительного анализатора у детей и подростков с СД 1 типа
3. Оценить роль параметров variability гликемии на динамику развития ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.
4. Разработать прогностическую модель предиктивной диагностики диабетической ретинопатии с использованием нейросетей.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

В основе работы лежит оценка эффективности комплексного анализа ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с использованием современных методов исследования. В настоящее время существуют убедительные данные, которые указывают на наличие минимальных изменений со стороны органов зрения в корреляции с наличием сахарного диабета 1 типа. Определение ретинальных изменений на раннем этапе способствует своевременному началу терапевтических интервенций. Полученные данные помогут создать стандартизированный алгоритм диагностики ретинопатии, который можно будет использовать в рутинной клинической практике.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В результате проведенного исследования будет разработана прогностическая модель предиктивной диагностики и выявления предикторов диабетической ретинопатии с использованием нейросетей на основе нейросетевого алгоритма, позволяющего врачам первичного звена здравоохранения использовать неинвазивный, экономически обоснованный метод диагностики и выявлять предикторы развития диабетической ретинопатии с проведением своевременных лечебно-профилактических мероприятий в детском и подростковом возрасте.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты работы будут внедрены в лечебный процесс и организацию медицинской помощи населению ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в учебный процесс кафедр педиатрии с курсом эндокринологии, факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, офтальмологии.

ДИЗАЙН ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование планируется включить 150 пациентов в возрасте 9-17 лет с диагнозом сахарный диабет 1-го типа с различной степенью компенсации углеводного обмена и 50 здоровых сверстников, не имеющих отклонений по здоровью (группа контроля)

Критерии включения:

1. Лица с СД 1 типа, в возрасте 9 до 17 лет с различной степенью компенсации заболевания, выраженностью сосудистых изменений, длительностью заболевания и видом терапии;
2. Обязательное наличие подписанного «информированного согласия» от хотя бы одного законного представителя каждого наблюдаемого.

Критерии исключения:

1. Несоответствие критериям включения;
2. Отсутствие комплаентности пациента;
3. Наличие органического поражения головного мозга (опухоли, ишемические инсульты);
4. Употребление препаратов и веществ, изменяющих когнитивные функции (психотропные, наркотические вещества);
5. Противопоказания к проведению МРТ (Наличие у пациента электронных имплантантов среднего уха, зубных брекетов, установленный кардиостимулятор, кровоостанавливающие клипсы в сосудах головного мозга, наличие нервных стимуляторов Клаустрофобия (боязнь замкнутого пространства) у пациента.

СТАНДАРТНЫЕ ОПЕРАЦИОННЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

Подписание информированного согласия

Потенциальные участники исследования (15 лет и старше) или официальные представители ребенка (9-14 лет) должны иметь достаточно времени для того, чтобы ознакомиться с информированным согласием. Информированное согласие должно быть подписано до проведения каких-либо процедур, запланированных в рамках исследования. Информиро-

ванное согласие подписывается в двух экземплярах, один из которых выдается на руки родителям ребенка или непосредственному участнику исследования.

Регистрация пациента, присвоение Индивидуального Идентификационного Номера (ИИН)

На Визите 1 ребенку, после подписания информированного согласия официальным представителем (для детей до 14 лет) или самостоятельно (дети от 14 лет), будет присвоен уникальный скрининговый номер пациента. Этот уникальный номер пациента будет использован для идентификации отдельного пациента во время исследования, и не будет присваиваться снова любому другому пациенту. Нумерация пациентов должна соответствовать порядку включения в исследование. Номер пациента будет иметь вид XXZZZ, где XX — это месяц года, когда пациент включен в исследование центра (от 01 до 12), а ZZZ — это порядковый номер пациента (от 001 до 150). Таким образом, номер 23-го пациента, включенного в исследование в ноябре, будет иметь вид 11023.

Оценка критериев включения/исключения

Предварительная оценка соответствия критериям включения/исключения будет проводиться врачом-исследователем на этапе скрининга, окончательная — после подписания пациентом информированного согласия. Отметка о соответствии каждому критерию включения и несоответствии каждому критерию исключения должна быть произведена в ИРК (соответствующий раздел).

Сбор медицинского анамнеза, заполнение ИРК

Сбор медицинского анамнеза у участника осуществляется членом проектной команды. Индивидуальная регистрационная карта (ИРК) заполняется врачом-исследователем на каждого участника исследования. ИРК не содержит никакой персональной информации об участнике (отсутствуют фамилия, имя, отчество, адрес).

ИРК участника содержит следующие основные разделы:

- Паспортные и демографические данные;
- Критерии включения и исключения;
- Сведения о диабете;
- Перенесенные и текущие заболевания (сопутствующие);
- Антропометрические данные;
- Оценка объективного статуса (по результатам физикального осмотра; оценки жизненно важных функций);
- Оценка показателей непрерывного мониторинга глюкозы;
- Лечение (сведения об используемых лекарственных препаратах);
- Сведения о результатах обследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, гликемический профиль, ультразвуковая доплерография сосудов сетчатки глаза и стекловидного тела, функциональная магнитно-резонансной томография).

Индивидуальная регистрационная карта будет создана в виде электронного паспорта пациента, где будут отображены все результаты исследования пациента, динамика показателей.

Формирование базы данных

Все данные, полученные в ходе исследования, а также персональная информация участников исследования, являются строго конфиденциальными. Первичная документация будет храниться в исследовательской организации, где подлежит хранению в специально отведенном конфиденциальном месте в зоне ограниченного доступа. Доступ к материалам первичной документации будет регулироваться в соответствии с принципами внутреннего распорядка. На этапе формирования первичной документации каждому добровольцу автоматически будет присвоен уникальный пятизначный ИИН, не содержащий элементов

персональной информации о дате рождения, имени, отчестве, фамилии, адресе добровольца и т.д.

Для решения задач настоящего исследования будет разработан программный продукт «Электронная база данных исследования». При формировании электронной базы данных будут разработаны и соблюдены правила внутреннего распорядка в соответствии с принципами менеджмента качества информации и протоколом исследования. Ввод данных в электронную базу будет осуществляться ограниченным числом специально обученных операторов, проинформированных о личной ответственности за сохранение конфиденциальности персональных данных первичной документации и электронного продукта. Доступ к компьютеру, используемому в работе операторами, а также к файлам базы данных, будет защищен паролями.

Статистическая обработка данных

При сравнении частот качественных признаков будет использоваться критерий χ^2 или 2-сторонний критерий Фишера. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках будет использоваться U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей связанных групп будет проводиться анализ Фридмана или тест Вилкоксона. Качественные данные будут представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные в виде $X \pm x$, где X — среднее арифметическое, x — стандартное отклонение. Разница значений будет считаться значимой при $p < 0,05$. Все отклонения от первоначального статистического плана будут описаны и обоснованы в поправке к протоколу и/или финальном отчете об исследовании.

МЕТОДЫ

Исследование пациентов будет проводиться согласно следующей схеме

Визит 1 (включение): Отборочный этап визита будет проводиться в госпитальных условиях. Пациенты, подписавшие информированное согласие, будут оценены на соответствие критериям отбора (соответствие критериям включения и отсутствие критериев исключения). Пациенты пройдут обследование, включающее сбор анамнестических данных, общий анализ крови, биохимический анализ крови, гликемический профиль, и ультразвуковую доплерографию сосудов сетчатки глаза и стекловидного тела, функциональную магнитно-резонансную томографию.

Необходимая техническая аппаратура в рамках исследования:

1. Щелевая лампа (Carl Zeiss)- диагностический прибор для биомикроскопии, офтальмоскопии с помощью асферических линз для осмотра глазного дна (VOLK).
2. МРТ томограф (General Electric SIGNA Creator с напряженностью магнитного поля 1,5 тесла) для проведения функциональной МРТ. Перед проведением обследования участник должен снять с себя украшения и другие металлические предметы (часы, пирсинг). Прежде чем начнется сканирование, рентгенолог обсуждает с пациентом задания, которые предстоит выполнить в процессе процедуры. В аппаратной обследуемый ложится на спину на стол томографа, руки вытягивает вдоль тела. Для защиты от громких звуков предусмотрены противошумные вкладыши или наушники. Предупредить случайные шевеления помогают фиксирующие ремешки. Ассистент фиксирует участника и задвигает в тоннель томографа, настраивая сканер на обследуемую область. В процессе исследования рентгенолог находится в соседнем помещении, откуда подает команды по системе громкой связи. Следуя указаниям, участник в кольце томографа выполняет задания для активизации

отдельных участков коры. Продолжительность томографического обследования органов зрения может длиться до 40 минут.

3. УЗИ с доплерографией (ультразвуковые диагностические системы и линейные датчики с частотой от 7,5 до 20 МГц) для оценки состояния сосудов сетчатки глаза и стекловидное тело. Процедура занимает не более 10 минут. Пациенту необходимо закрыть глаза. Зонд с гелем плавно перемещаться по поверхности века. Исследование позволяет получить двумерную картину посредством преобразования ядерной энергии в электрическую.

Визит 2 (Контроль): будет проводиться через 6 месяцев от начала исследования в амбулаторных условиях. Будут исследованы офтальмологические показатели и назначена коррекция лечения под контролем показателей вариабельности гликемии при наличии отрицательной динамики со стороны ретинопатии.

Визит 3 (Контроль): будет проводиться через 6 месяцев от начала исследования в госпитальных условиях. Пациентам будут проведены: общий анализ крови, биохимический анализ крови, гликемический профиль, и ультразвуковая доплерографию сосудов сетчатки глаза и стекловидного тела, функциональная магнитно-резонансная томография.

Длительность пребывания в стационаре составит 10 дней.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Перечень показателей эффективности:

1. Раннее выявление ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или выявление факторов риска развития.
2. Определение зависимости между вариабельностью гликемии и тяжестью ретинопатии.
3. Сравнение показателей пациентов с СД 1 типа и группой контроля.

Перечень критериев дополнительной ценности:

1. Параметры ретинопатии по показателям, полученным при ультразвуковой доплерографии сосудов сетчатки глаза и стекловидного тела, функциональной магнитно-резонансной томографии.
2. Динамика изменений показателей ретинопатии при проведении терапевтического лечения.

В рамках исследования будет проведено формирование электронной базы пациентов для рутинного наблюдения за динамикой ретинопатии и своевременного начала лечения при появлении отрицательной динамики со стороны органов зрения.

Использование предложенных методов будет способствовать снижению количества потери зрительной функции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и повышению качества их жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная прогностическая модель предиктивной диагностики диабетической ретинопатии будет способствовать раннему выявлению ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в детском и подростковом возрасте, которая приведет к коррекции лечебно-профилактических мероприятий. Полученные данные помогут создать стандартизированный алгоритм диагностики ретинопатии, который можно будет использовать в рутинной клинической практике эндокринологу, офтальмологу, педиатру.

Полученные результаты ультразвуковой диагностики артерий и вен сетчатки, спектроскопии и функциональной МРТ зрительного анализатора у детей и подростков с СД 1 типа впервые будут сравнены с результатами взрослых, болеющих СД. В итоге будут определены основные параметры диагностики для детей и варианты отклонений при СД и определена зависимость выраженности ретинопатии от вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Zimmet P.Z. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? // *Clin. Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 3, № 1. P. 1.
2. International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium Int Diabetes Fed. 2017;8th edn.
3. Дедов И.И. et al. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г.: 3 // *Сахарный Диабет.* 2018. Vol. 21, № 3. P. 144–159.
4. Bommer C. et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030 // *Diabetes Care.* 2018. Vol. 41, № 5. P. 963–970.
5. Zhang X. et al. Effectiveness of Interventions to Promote Screening for Diabetic Retinopathy // *Am. J. Prev. Med. Elsevier,* 2007. Vol. 33, № 4. P. 318–335.
6. Bourne R.R.A. et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis // *Lancet Glob. Health. Elsevier,* 2013. Vol. 1, № 6. P. e339–e349.
7. Липатов Д.В. et al. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.): 4 // *Сахарный Диабет.* 2018. Vol. 21, № 4. P. 230–240.
8. The Diabetic Retinopathy Barometer Report Global Findings. (Electronic resource). [Electronic resource] // https://drbarometer.com/docs/default-source/dr-barometer-study-finding-documents/drbarometer_global_report.pdf?sfvrsn=694f259f_2. URL: https://drbarometer.com/docs/default-source/dr-barometer-study-finding-documents/drbarometer_global_report.pdf?sfvrsn=694f259f_2 (accessed: 30.10.2022).
9. Л.Н. Товмач, И.В. Михина. Проблемы и перспективы развития и финансирования здравоохранения в Российской Федерации | Semantic Scholar.
10. Schulze-Döbold C. et al. Ophdiat®: Five-year experience of a telemedical screening programme for diabetic retinopathy in Paris and the surrounding area // *Diabetes Metab.* 2012. Vol. 38, № 5. P. 450–457.
11. Chabouis A. et al. Benefits of Ophdiat®, a telemedical network to screen for diabetic retinopathy: A retrospective study in five reference hospital centres // *Diabetes Metab.* 2009. Vol. 35, № 3. P. 228–232.
12. Kashim R.M., Newton P., Ojo O. Diabetic Retinopathy Screening: A Systematic Review on Patients' Non-Attendance // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2018. Vol. 15, № 1. P. 157.
13. Scanlon P.H. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003–2016 // *Acta Diabetol.* 2017. Vol. 54, № 6. P. 515–525.
14. Olejkova I., Bourke A. Breaking down barriers to diabetic eye screening attendance — PHE Screening. [Electronic resource]. URL: <https://phescreening.blog.gov.uk/2018/11/14/breaking-down-barriers-to-diabetic-eye-screening-attendance/> (accessed: 30.10.2022).

15. NHS population screening explained [Electronic resource] // GOV.UK. URL: <https://www.gov.uk/guidance/nhs-population-screening-explained> (accessed: 30.10.2022).
16. Александровна П.Е., Владимировна А.М., Владимирович О.В. Зарубежные рекомендации по раннему выявлению хронических неинфекционных заболеваний: опыт Великобритании и США: 3 (25) // Медицинские Технологии Оценка И Выбор. Россия, Москва: Фонд развития социальной политики и здравоохранения «Гелиос», 2016. № 3 (25). P. 20–33.
17. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics: ETDRS Report Number 7 // Ophthalmology. Elsevier, 1991. Vol. 98, № 5. P. 741–756.
18. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск | Дедов | Сахарный диабет [Electronic resource]. URL: <https://www.dia-endo-journals.ru/jour/article/view/12211> (accessed: 30.10.2022).
19. Barsegian A. et al. Diabetic Retinopathy: Focus on Minority Populations // Int. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 3, № 1. P. 034–045.
20. Киселева Т.Н. Цветовое доплеровское картирование в офтальмологии // Вестн. офтальмол. 2001. № 6. С. 50-52.
21. Нероев В.В. et al. Ассоциации нарушений функциональной активности сетчатки, метаболических и гемодинамических изменений у больных сахарным диабетом без признаков ретинопатии. // Российский Офтальмологический Журнал. 2013. Vol. 6, № 1.
22. Ustymowicz A. et al. Normal reference intervals and ranges of side-to-side and day-to-day variability of ocular blood flow Doppler parameters // Ultrasound Med. Biol. 2005. Vol. 31, № 7. P. 895–903.
23. Dellafiore C. et al. Reproducibility of retrobulbar blood flow velocity measurements in normal subjects using two different CDI devices // Radiol. Med. (Torino). 2015. Vol. 120, № 8. P. 737–744.
24. Schmetterer L., Kiel J. Ocular Blood Flow. 2012.
25. Мошетьова Л.К. Л. Н. Тарасова, Т. Н. Киселева, А. А. Фокин. Глазной ишемический синдром. — М.: Медицина, 2003. — 176 с. // Вестник Офтальмологии. 2004. Vol. 120, № 3.
26. Glaucoma Meeting (1995: Basel S. Ocular blood flow: new insights into the pathogenesis of ocular diseases. Basel; New York: Karger, 1996. 246 p.
27. Киселева Т.Н. et al. Возможности цветового дуплексного сканирования в диагностике сосудистой патологии глаза: 3 // Российский Офтальмологический Журнал. 2018. Vol. 11, № 3. P. 84–94.
28. Yilmaz Ovali G. et al. Doppler ultrasonography imaging of hemodynamic alteration of retrobulbar circulation in type 1 diabetic children and adolescents without retinopathy // Diabetes Res. Clin. Pract. 2008. Vol. 79, № 2. P. 243–248.
29. Kawagishi T. et al. Impaired Retinal Artery Blood Flow in IDDM Patients Before Clinical Manifestations of Diabetic Retinopathy // Diabetes Care. 1995. Vol. 18, № 12. P. 1544–1549.
30. A Mendivil. Ocular Blood Flow Velocities in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy After Panretinal Photocoagulation — Survey of Ophthalmology [Electronic resource]. URL: [https://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257\(97\)80031-8/pdf](https://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257(97)80031-8/pdf) (accessed: 30.10.2022).
31. Цветная доплеровская визуализация глазного кровообращения при диабетической ретинопатии — MacKinnon — 2000 — Acta Ophthalmologica Scandinavica —

- Интернет-библиотека Wiley [Electronic resource]. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0420.2000.078004386.x?sid=nlm%3Apubmed> (accessed: 30.10.2022).
32. Valli A. et al. Colour Doppler Imaging to Evaluate the Action of a Drug in Ocular Pathology // *Ophthalmologica*. Karger Publishers, 1995. Vol. 209, № 3. P. 117–121.
 33. Нероев В.В. et al. Изменение гемодинамики глаза и функциональной активности сетчатки у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией.
 34. Нероев В.В. et al. Особенности глазного кровотока у пациентов с осложненной пролиферативной диабетической ретинопатией // *Медицинская Визуализация*. 2016. № 1.
 35. Selvarajah D. et al. Thalamic neuronal dysfunction and chronic sensorimotor distal symmetrical polyneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51, № 11. P. 2088–2092.
 36. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Толмачов И.В., Бразовский К.С., Лейман О.П., Фимушкина Н.Ю., Ротканак М.А. Нейровизуализационные методики оценки головного мозга при сахарном диабете (литературный обзор). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(7):8-10.
 37. Dai H. et al. Brain functional networks: correlation analysis with clinical indexes in patients with diabetic retinopathy // *Neuroradiology*. 2017. Vol. 59, № 11. P. 1121–1131.
 38. Sarac K. et al. Brain metabolite changes on proton magnetic resonance spectroscopy in children with poorly controlled type 1 diabetes mellitus // *Neuroradiology*. 2005. Vol. 47, № 7. P. 562–565.
 39. Yu Y. et al. Intrinsic functional connectivity alterations of the primary visual cortex in patients with proliferative diabetic retinopathy: a seed-based resting-state fMRI study // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol. 11. P. 2042018820960296.
 40. Ferreira F.S. et al. Early visual cortical structural changes in diabetic patients without diabetic retinopathy // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. 2017. Vol. 255, № 11. P. 2113–2118.
 41. Bertholdo D., Watcharakorn A., Castillo M. Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopy: Introduction and Overview // *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2013. Vol. 23, № 3. P. 359–380.
 42. École Polytechnique Fédérale de Lausanne, MN Duarte J. Metabolism in the Diabetic Brain: Neurochemical Profiling by ¹H Magnetic Resonance Spectroscopy // *Diabetes Metab. Disord.* 2016. Vol. 3, № 1. P. 1–6.
 43. Ozsoy E. et al. Evaluation of metabolite changes in visual cortex in diabetic retinopathy by MR-Spectroscopy // *J. Diabetes Complications*. 2012. Vol. 26, № 3. P. 241–245.
 44. Даниэльсен, Росс Б. Danielsen ER, Ross B, eds. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological disease. New York: Marcel Dekker, Inc; 1999.
 45. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Кудлай Д.А., Жукова Н.Г., Матвеева М.В., Толмачев И.В. Прогностическая модель развития когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(3):19-22. Samoïlova IuG, Rotkank MA, Kudlay DA, Zhukova NG, Matveeva MV, Tolmachev IV. A prognostic model of cognitive impairment in patients with type 1 diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(3):19-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003119>.

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ МРТ У БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

**Организация: ФГБУЗ СМКЦ им. Н.А. Семашко ФМБА России,
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России**

Проектная команда: Трофимова Т.Н.¹, Вальков М.Ю.², Крупина М.В.³

- 1. Профессор*
- 2. Профессор*
- 3. Врач-рентгенолог, аспирант*

СРОК ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОЕКТА (ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ, НАЧАЛО И ОКОНЧАНИЕ)

2022-2024 гг. (3 года) — проведение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) больным раком предстательной железы РПЖ, оценка полученных данных. Написание методических рекомендаций.

КРАТКАЯ АННОТАЦИЯ ПРОЕКТА

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин, занимает второе место по заболеваемости и находится на третьем месте среди причин смерти от онкологических заболеваний в России. В отечественной и зарубежной литературе имеются публикации по применению МРТ в первичной диагностике РПЖ. Однако, не определен диагностический алгоритм для выявления местного рецидива рака предстательной железы после лучевой терапии (ЛТ) с помощью мпМРТ, не определены МРТ-критерии местного рецидива РПЖ после ЛТ, не оценена динамика изменений в первичной опухоли предстательной железы и тканях малого таза после ЛТ с помощью мпМРТ, недостаточно изучена МР-семиотика специфических отсроченных постлучевых патологических изменений в тканях малого таза. МРТ — высокоинформативный метод визуализации, но в настоящее время не входит в рекомендации для выявления рецидива РПЖ после лучевой терапии. Тем не менее, уже накоплен опыт в диагностике местного рецидива РПЖ после ДЛТ с помощью мпМРТ, в том числе в отсутствие биохимического рецидива. Исследование проводится с 2018 г., Крупина М.В. врач-рентгенолог кабинета МРТ, лично проводит МРТ больным РПЖ, оценивает полученные данные.

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРОЕКТА

В настоящее время мпМР-семиотика специфических патологических изменений в органах малого таза и МР-признаки местного рецидива у больных РПЖ после радикального курса лучевой терапии изучены мало, диагностический алгоритм ведения таких больных требует доработки и обоснования, что явилось побудительным мотивом настоящего исследования.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

Цель: Оценить роль мультипараметрической МРТ (мпМРТ) в диагностике патологических изменений малого таза и местного рецидива у больных раком предстательной железы после лучевой терапии и их влияние на выбор лечебной тактики и прогноз.

Задачи исследования:

- Разработать оптимальный протокол мпМРТ малого таза у больных РПЖ после ЛТ.
- Изучить МР-семиотику специфических отсроченных постлучевых патологических изменений в предстательной железе и тканях малого таза.
- Оценить динамику изменений в первичной опухоли предстательной железы и тканях малого таза после ЛТ с помощью мпМРТ.
- Определить МРТ-критерии местного рецидива РПЖ после ЛТ.
- Проанализировать исходы у больных РПЖ с патологическими изменениями после ЛТ по данным мпМРТ.
- Разработать диагностический алгоритм для выявления местного рецидива рака предстательной железы после лучевой терапии с помощью мпМРТ.

ОПИСАНИЕ ПРОЕКТА: СТРАТЕГИЯ И МЕХАНИЗМ ДОСТИЖЕНИЯ ПОСТАВЛЕННЫХ ЦЕЛЕЙ

Глобальная цель проекта — это улучшение диагностики рецидивов РПЖ после ЛТ. Для достижения цели будет оценена МР-картина постлучевых изменений в органах малого таза, будут определены критерии рецидива РПЖ после ЛТ.

РАБОЧИЙ ПЛАН РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА

2022 г. — проведение МРТ больным, оценка полученных результатов.

2023 г. — разработка алгоритма диагностики рецидива РПЖ после ЛТ.

2024 г. — написание методических рекомендаций.

КОНКРЕТНЫЕ ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

После проведения исследования будет оценена роль мпМРТ в диагностике специфических патологических изменений малого таза и местного рецидива у больных раком предстательной железы после лучевой терапии. Также будет предложен диагностический алгоритм для выявления местного рецидива рака предстательной железы после лучевой терапии с помощью мпМРТ и его сопоставления с результатами клинического и лабораторного исследований. Детализированные данные о специфических изменениях в тканях малого таза и предстательной железе после ЛТ позволят с большей достоверностью выявлять рецидивы РПЖ и раньше назначать лечение.

МЕХАНИЗМ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные будут оценены статистически.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ ПРОЕКТА

Данный метод диагностики используется в настоящее время в СМКЦ им. Н.А. Семашко ФМБА России (г. Архангельск). Планируется разработать четкий алгоритм диагностики рецидива РПЖ после ЛТ, в т.ч. с помощью МРТ, и внедрить его в работу других медицинских организаций города.

НАУЧНЫЕ РАБОТЫ

1. Крупина М.В., Трофимова Т.Н., Вальков М.Ю. Роль динамического контрастного усиления при мпМРТ в выявлении рецидива у больных локализованным раком предстательной железы после дистанционной лучевой терапии. Лучевая диагностика и терапия. 2019;1(S):68-69.
2. Крупина М.В., Трофимова Т.Н., Вальков М.Ю. Роль диффузионно-взвешенных изображений при мультипараметрической МРТ в выявлении рецидива у больных локализованным раком предстательной железы после радикальной дистанционной лучевой терапии. Лучевая диагностика и терапия. 2020;1(S):99-100.
3. Крупина М.В., Трофимова Т.Н., Вальков М.Ю. Мультипараметрическая МРТ у больных локализованным раком предстательной железы после радикальной дистанционной лучевой терапии (обзор литературы и собственные наблюдения). Лучевая диагностика и терапия. 2019;(3):32-41.
4. Валькова Л.Е., Левит М.Л., Мерабишвили В.М., Панкратьева А.Ю., Крупина М.В., Дубовиченко Д.М., Агаева А.В., Рыжов А.Ю., Потехина Е.Ф., Вальков М.Ю. Динамика смертности от злокачественных новообразований, регистрируемых в ходе диспансеризации отдельных групп взрослого населения: популяционное исследование по данным Архангельского областного канцер-регистра. Исследования и практика в медицине. 2020;7(4):175-189.
5. Крупина М.В., Трофимова Т.Н., Вальков М.Ю. Магнитно-резонансная картина изменений в предстательной железе у больных локализованным раком предстательной железы после радикальной дистанционной лучевой терапии. Лучевая диагностика и терапия. 2021;12(2):79-91.
6. Крупина М.В., Трофимова Т.Н., Вальков М.Ю. Мультипараметрическая МРТ в первичной диагностике и прослеживании рака предстательной железы после радикальной дистанционной лучевой терапии. Современные стандарты анализа лучевых изображений и алгоритмы построения заключения: руководство для врачей/под ред. проф. Трофимовой Т.Н. — СПб., 2022, с. 322-353.

ДОКЛАДЫ НА КОНФЕРЕНЦИЯХ

1. Международный конгресс Невский радиологический форум — 2019 12-13.04.2019 г. Роль динамического контрастного усиления при мпМРТ в выявлении рецидива у больных локализованным раком предстательной железы после дистанционной лучевой терапии.
2. XIII Архангельская международная медицинская научная конференция молодых ученых и студентов. 16 октября 2020 г. Возможности мпМРТ в выявлении местного рецидива у больных раком предстательной железы после радикальной дистанционной лучевой терапии.

-
3. XLIX Ломоносовские чтения. 18 ноября 2020 г. Рецидивы рака предстательной железы после дистанционной лучевой терапии: роль мультипараметрической МРТ.
 4. VIII международный молодежный медицинский форум «Медицина будущего — Арктике». 22 апреля 2021 г. Признаки местного рецидива рака предстательной железы на мпМРТ в отсутствие биохимического рецидива после лучевой терапии.
 5. Ломоносовские чтения. Итоговая научная сессия СГМУ «От идей М.В. Ломоносова к современным инновациям: новые технологии в медицине» 18 ноября 2021 г. Роль мультипараметрической МРТ в отборе пациентов на биопсию предстательной железы при подозрении на рак.
 6. Телеконференция «Современные стандарты анализа лучевых изображений и принципы построения заключений» 15 декабря 2021 г. Мультипараметрическая МРТ в первичной диагностике и прослеживании рака предстательной железы после дистанционной лучевой терапии.
 7. IX международный молодежный медицинский форум «Медицина будущего — Арктике». 21 апреля 2022 г. Факторы прогноза выживаемости больных раком предстательной железы после дистанционной лучевой терапии (по данным Архангельского областного канцер-регистра).

РАЗРАБОТКА НОВОГО ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОГО НЕОПИОИДНОГО АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО СРЕДСТВА

Организация: ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Проектная команда: Труханова Ю.А.¹, Левшукова П.О.²

1. *Ассистент кафедры аналитической химии СПХФУ*

2. *Ассистент кафедры аналитической химии СПХФУ*

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дает следующее определение: боль — это неприятное сенсорное или эмоциональное ощущение, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей, которое можно описать в момент наступления этого повреждения[1]. По данным, которые предоставляет ВОЗ, одним из самых распространенных поводов при обращении за помощью к врачам в медицинских организациях являются болевые симптомы (11 — 40 %). Несмотря на развитие медицины и фармации, высокая распространенность боли не снизилась, за последние несколько лет можно заметить тенденции ее значительного роста, в особенности это можно отнести к боли, носящий хронический характер.

Обезболивающие препараты или анальгетики — это лекарственные средства, обладающие специфической способностью ослаблять или устранять чувство боли[2]. Именно обезболивающие средства представляют собой достаточно обширный и желаемый класс ЛС на рынке, который охватывает всю фармацевтическую продукцию.

По прогнозам, количество людей в мире, которые подвергаются данной терапии, будет увеличиваться по мере старения популяции и природного умножения распространенности поражений опорно-двигательного аппарата и других патологических состояний[3]. Следует выделить ведущее значение этиотропных и патогенетических аспектов при терапии болезней, которые подкреплены болевыми симптомами. Тем не менее, больший эффект от лечения возникает, когда вместе с основным патогенетическим способом излечения заболеваний используется рациональная анальгезия[4,5,6,7].

На сегодняшний день актуальным является поиск более эффективных неопиоидных анальгезирующих средств. С целью решения данного вопроса нами был проведен литературный обзор, в ходе которого было выявлено, что анальгезирующими свойствами обладают производные пирролидин-2,5-диона. Среди производных пирролидин-2,5-диона имеются коммерчески доступные лекарства, применяющиеся в качестве противосудорожных средств: этосуксимид и пуфемид. Производные пирролидин-2,5-диона имеют широкий спектр биологической активности [8] и являются важными соединениями в медицинской химии [9,10,11,12] так как легко проникают через биологические мембраны [13]. В связи с этим получение новых производных данного класса, обладающих с высокой вероятностью анальгезирующей активностью, является актуальным.

До настоящего времени не были изучены *N*-замещенные производные пирролидин-2,5-дионов, где в качестве заместителя у циклического азота выступает диарилиминометильная группировка, также не был изучен их способ синтеза.

Целью работы стала разработка нового высокоэффективного нестероидного анальгезирующего средства.

Задачи работы:

1. Разработать способ синтеза новых *N*-замещенных производных пирролидин-2,5-диона и доказать их строение;
2. Провести скрининг биологической активности, острой токсичности *in silico* и выявить наиболее перспективные молекулы;
3. Для наиболее перспективных молекул провести исследование острой токсичности и биологической активности методом *in vivo* и выбрать соединение «лидер»;
4. Разработать методики аналитического контроля и провести аттестацию стандартного образца для потенциальных аналгезирующих средств

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые получен ряд 1-(фенил{арилимино}метил) пирролидин-2,5-дионов с различными заместителями в *N*-арильном фрагменте.

В ходе проделанной работы впервые показано, что:

- Взаимодействие *N*-арилбензамидина с янтарным ангидридом в среде хлороформа или хлористого метилена при комнатной температуре приводит к образованию 1-(фенил{арилимино}метил) пирролидин-2,5-дионов. Проведение реакции в более полярных растворителях снижает выход основного продукта и способствует протеканию побочной реакции ацилирования amino группы *N*-арилбензамидина только одной карбонильной группой ангидрида.
- Заместители в *N*-арильном фрагменте *N*-арилбензамидина заметно влияют на время протекания реакции и выходы целевых продуктов. Было показано, что акцепторные заместители увеличивают время протекания реакции, а донорные заместители его уменьшают.
- 1-(фенил{арилимино}метил)пирролидин-2,5-дионы обладают выраженным аналгезирующим действием и сравнительно низкой острой токсичностью;

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Разработаны и оптимизированы методы синтеза и выделения новых производных пирролидин-2,5-диона с различными заместителями в *N*-арильном фрагменте.

Данные структурных исследований, выполненных методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, ИК-спектроскопии можно использовать для идентификации новых производных.

Проведенные биологические исследования показали, что синтезированные пирролидин-2,5-дионы обладают высокой аналгезирующей активностью.

Наиболее активный 1-(фенил{фенилимино}метил)пирролидин-2,5-дион может стать потенциальным высокоэффективным аналгезирующим средством.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА СИНТЕЗА НОВЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИН-2,5-ДИОНА — 1-(ФЕНИЛ(АРИЛИМИНО)МЕТИЛ)ПИРРОЛИДИН-2,5-ДИОНОВ

Из литературы известно несколько способов синтеза *N*-замещенных пирролидин-2,5-дионов [14,15], в частности, пирролидин-2,5-дионы возможно получить из сукцинимиды по реакции Манниха при действии формальдегида, из янтарного ангидрида при взаимодействии с первичными аминами, из гидроксибутанамида при действии хлорхромата пиридиния

и пр. (Рисунок 1). Технически более простой метод синтеза заключается во взаимодействии янтарного ангидрида с первичными аминами [16].

В свою очередь, в качестве соединения, имеющего первичную аминогруппу, интересен класс *N*-арилбензамидинов, ранее изучавшийся на кафедре органической химии СПХФУ [17]. Было найдено, что такие амидины проявляют выраженные антимикробное, противовоспалительное и анальгезирующее действия. После изучения литературных данных был предложен способ синтеза, который включал реакцию получения исходного *N*-арилбензамидина и дальнейшую его реакцию с янтарным ангидридом. Исходные *N*-арилбензамидины получали по ранее разработанной методике из замещенных первичных ароматических аминов и бензонитрила с катализом хлористым алюминием при температуре 180 °С.

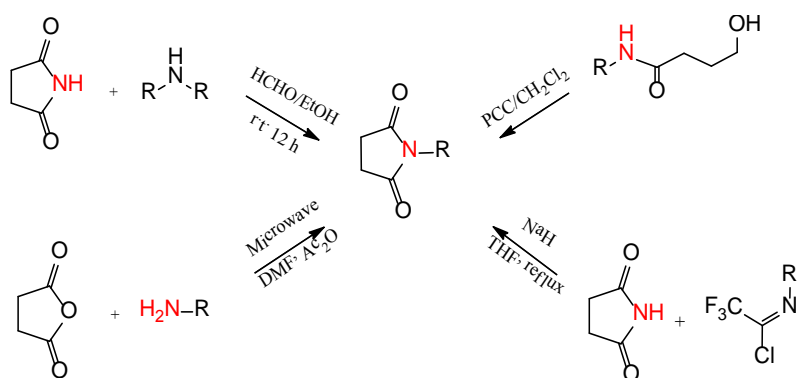


Рисунок 1 — Способы получения пирролидин-2,5-дионов

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез целевых продуктов осуществлен в лабораторных условиях на товарном сырье квалификации «х.ч.». *N*-арилбензамидины синтезированы на кафедре органической химии нашего университета (СПХФУ).

Тонкослойную хроматографию для доказательства индивидуальности соединения и полноты прохождения реакции выполняли на пластинках Silicagel 60 F254 (Merck), элюент — этилацетат-гексан (2:1), проявление в УФ свете. Температуру плавления определяли капиллярным методом и не корректировали.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов соединений в DMCO-d_6 регистрировали на спектрометре Bruker Avance III (400,13 МГц для ^1H и 100,62 МГц для ^{13}C) относительно ТМС (^1H , ^{13}C) в качестве внутреннего стандарта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Синтез 1-фенил(арилимино)метилпирролидин-2,5-дионов осуществляли путем взаимодействия янтарного ангидрида и *N*-арилбензамидинов в среде хлороформа при температуре окружающей среды. Янтарный ангидрид брали в избытке 1,2 моль экв. по отношению к *N*-арилбензамидину. Выход целевых продуктов составлял от 40 до 89 % (схема 1).

В ходе исследования было проанализировано влияние заместителей и влияние природы растворителей на протекание реакции. Выявлено, что при переходе от электронодонорных к электроноакцепторным заместителям в исходном *N*-арилбензамидине, время проведения реакции увеличивается с 2 до 6 часов (Таблица 1).

Влияние природы растворителей было изучено на модельной реакции получения незамещенного пирролидин-2,5-диона. Установлено, что оптимальным условием образования

пирролидин-2,5-диона из N-арилбензамидинов и ангидрида янтарной кислоты является применение апротонных растворителей, таких как дихлорметан, хлороформ. Использование полярных протонных растворителей не приводит к образованию желаемого продукта. Проведение реакции в этилацетате сопровождается низкими выходами из-за плохой растворимости исходного N-фенилбензамидина. В дальнейшем наиболее предпочтительным является проведение реакции в дихлорметане в силу его меньшей токсичности в сравнении с хлороформом (Таблица 2).

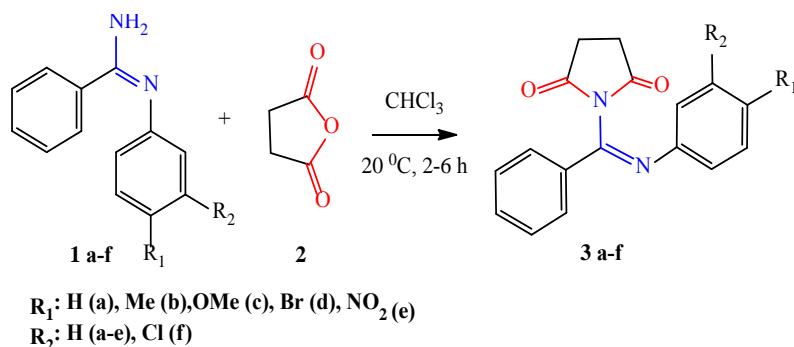


Схема 1. Получение 1-(фенил(арилимино)метил)пирролидин-2,5-дионов 3 a-f

Таблица 1 — Влияние природы заместителя на время и выходы реакции

№	R ₁	R ₂	Время синтеза, ч	Выход, %
3 a	-H	-H	4	83
3 b	-CH ₃	-H	4	89
3 c	-OCH ₃	-H	2	77
3 d	-Br	-H	5	63
3 e	-NO ₂	-H	6	40
3 f	-H	-Cl	4	66

Таблица 2 — Влияние природы растворителя на протекание реакции

Растворитель	Диэлектрическая постоянная	Предельное содержание в анализе ООР, ppm	Время реакции, ч	Выход, %
Хлороформ	4.8	60	4	83
Хлористый метилен	9.1	600	4	80
Ацетонитрил	47	410	4	57
Этилацетат	6	-	24	39

Строение всех полученных соединений было доказано методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C.

ХАРАКТЕРИСТИКА И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ СОЕДИНЕНИЙ 3 А-Г

1-(фенил[фенилимино]метил)пирролидин-2,5-дион **3a** C₁₇H₁₄N₂O₂; Порошок бежевого цвета; Выход 83 %; т. пл. 172-174 °С. NMR¹H δ, ppm: 2.48 (dd, 2H, J=4.6, 18.0 Hz), 2.88 (dd, 2H, J=4.6, 18.0 Hz), 6.77 (d, 2H, J=7.0 Hz), 7.16 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.36 (t, 2H, J=7.8 Hz), 7.54 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.64 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.98 (d, 2H, J=7.0 Hz); NMR¹³Cδ, ppm: 29.13, 119.27, 125.45, 128.62, 128.68, 129.45, 132.97, 133.13, 147.70, 147.81, 176.29.

1-(фенил[п-толилимино]метил)пирролидин-2,5-дион **3b** C₁₈H₁₆N₂O₂; Порошок бежевого цвета; Выход 89 %; т. пл. 110-112 °С. NMR¹H δ, ppm: 2.29 (s, 3H), 2.54 (dd, 2H, J=4.6, 18.0 Hz), 2.90 (dd, 2H, J=4.6, 18.0 Hz), 6.70 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.17 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.53 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.62 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.97 (d, 2H, J=8.0 Hz); NMR¹³C δ, ppm: 20.97, 21.02, 29.16, 119.35, 119.41, 128.53, 128.58, 129.39, 129.95, 132.79, 133.33, 134.59, 145.25, 147.18, 176.32.

1-([4-метоксифенил]имино)(фенил)метил)пирролидин-2,5-дион **3c** C₁₈H₁₆N₂O₃; Порошок светло коричневого цвета; Выход 77 %; т. пл. 111-113 °С. NMR¹H δ, ppm: 2.58 (dd, 2H, J=4.6, 18.0 Hz), 2.91 (dd, 2H, J=4.6, 18.0 Hz), 3.75 (s, 3H), 6.78 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.94 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.52 (t, 2H, J=7.5 Hz), 7.61 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.95 (d, 2H, J=7.2 Hz); NMR¹³Cδ, ppm: 29.21, 55.60, 55.69, 114.77, 121.09, 128.44, 129.35, 132.64, 133.51, 140.71, 146.68, 157.30, 176.39.

1-([4-бромфенил]имино)(фенил)метил)пирролидин-2,5-дион **3d** C₁₇H₁₃BrN₂O₂; Порошок бежевого цвета; Выход 63 %; т. пл. 118-120 °С. NMR¹H δ, ppm: 2.53 (dd, 2H, J=4.6, 18.0 Hz), 2.91 (dd, 2H, J=4.6, 18.0 Hz), 6.75 (d, 2H, J=7.0 Hz), 7.55(m, 4H), 7.64 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.98 (d, 2H, J=7.4 Hz); NMR¹³C δ, ppm: 29.21, 117.89, 121.65, 128.78, 129.46, 132.44, 132.94, 133.17, 146.97, 148.25, 176.27.

1-([4-нитрофенил]имино)(фенил)метил)пирролидин-2,5-дион **3e** C₁₇H₁₃N₃O₄ Порошок темно коричневого цвета; Выход 40 %; т. пл. 170-172 °С. NMR¹H δ, ppm: 2.58 (dd, 2H, J=4.6, 18.0 Hz), 2.88 (dd, 2H, J=4.6, 18.0 Hz), 6.98 (d, 2H, J=18.0 Hz), 7.57 (t, 2H, J=7.7 Hz), 7.68 (t, 1H, J=7.4 Hz), 8.02 (d, 2H, J=7.8 Hz), 8.26 (d, 2H, J=7.3 Hz); NMR¹³C δ, ppm: 29.22, 120.41, 125.51, 129.12, 129.56, 132.42, 133.69, 144.82, 149.35, 149.35, 153.66, 176.19.

1-([3-хлорфенил]имино)(фенил)метил)пирролидин-2,5-дион **3f** C₁₇H₁₃ClN₂O₂; Порошок серого цвета; Выход 66 %; т. пл. 88-90 °С. NMR¹H δ, ppm: 2.54 (dd, 2H, J=4.6, 18.0 Hz), 2.93 (dd, 2H, J=4.6, 18.0 Hz), 6.71 (d, 1H, J=18.0 Hz), 6.84 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.40 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.55 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.66 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.99 (d, 2H, J=7.8 Hz); NMR¹³C δ, ppm: 29.20, 117.63, 119.55, 119.61, 125.30, 128.84, 128.89, 129.49, 131.27, 132.74, 133.33, 133.78, 148.86, 176.25.

СКРИНИНГ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ 1-ФЕНИЛ(АРИЛИМИНО)МЕТИЛ ПИРРОЛИДИН-2,5-ДИОНОВ

Материалы и методы

Компьютерный скрининг биологической активности проводили с помощью программы PASS, расположенной на веб-сервисе, свободно доступном через Интернет [18]. Прогнози-

рование острой токсичности исследуемых соединений осуществляли с помощью локальной версии программного обеспечения Gусar [19].

Прогнозирование биологической активности

Согласно скринингу биологической активности, основанному на программном обеспечении Pass-online, все синтезированные 1-(фенил[арилимино]метил)пирролидин-2,5-дионы **3 a-f**, обладают выраженной анальгезирующей активностью. В частности, самая высокая вероятность была спрогнозирована для незамещенного 1-(фенил[фениламино]метил)пирролидин-2,5-диона **3a**.

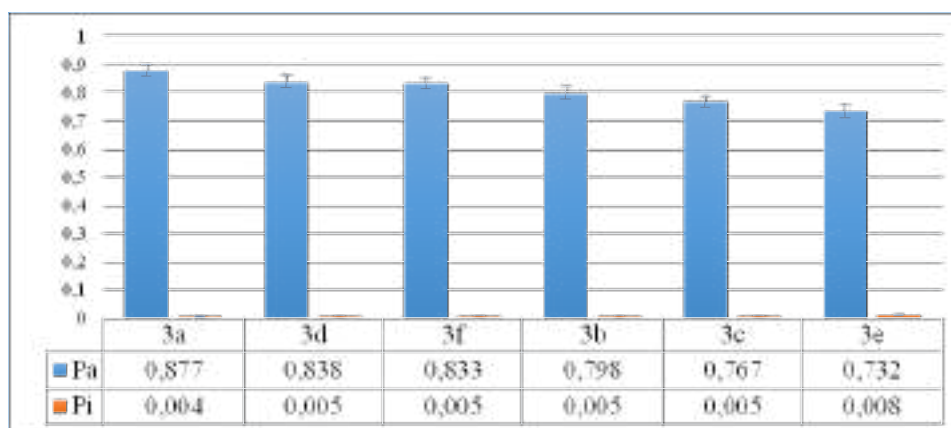


Диаграмма 1. Скрининг биологической активности для **3 a-f**

***Pa** (вероятность «быть активным») оценивает вероятность того, что исследуемое соединение относится к подклассу активных соединений (напоминает структуры молекул, которые наиболее типичны в подмножестве «активных веществ» в обучающем наборе PASS).

****Pi** (вероятность «быть неактивным») оценивает вероятность того, что исследуемое соединение относится к подклассу неактивных соединений (напоминает структуры молекул, которые наиболее типичны в подмножестве «неактивных» в обучающем наборе).

Прогнозирование острой токсичности

Прогнозирование острой токсичности с использованием локальной версии программного обеспечения GUSAR позволило определить начальные дозировки для проведения эксперимента методом *in vivo*. (Диаграмма 2). В результате скрининга острой токсичности методом *in silico*, были выявлено, что наименьшая токсичность прогнозируется у 1-(фенил[фенилимино]метил)пирролидин-2,5-диона **3a**.

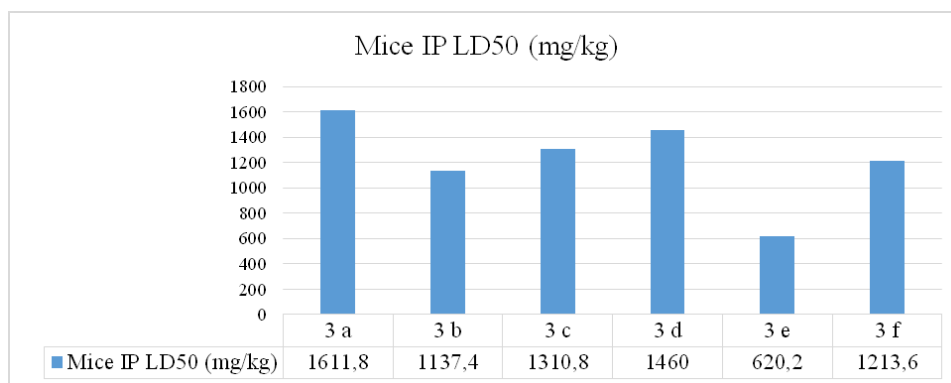


Диаграмма 2. Скрининг острой токсичности **3 a-f**

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 1-ФЕНИЛ(АРИЛИМИНО)МЕТИЛ)ПИРРОЛИДИН-2,5-ДИОНОВ

Материалы и методы

Определение острой токсичности *in vivo* проводили на белых аутбредных мышах самцах массой 20 ± 2 г. Соединения вводили однократно, внутривентриально в интервале доз от 600 до 1800 мг/кг в виде суспензий в смеси диметилсульфоксид (ДМСО): вода для инъекций (1:5) с использованием в качестве стабилизатора образующейся суспензии гидроксиэтилированного сорбитана — твин-80. Выживаемость животных определяли, наблюдая за ними через 24 и 48 ч от момента введения препарата. Наблюдение за животными осуществляли в течение 72 ч. Регистрировали развитие основных симптомов и время гибели животных. Экспериментальная среднелетальная доза (LD_{50}) рассчитана с использованием инсталлированного программного обеспечения «STATISTICA 7.0» [20], которое использует для расчёта LD_{50} метод наименьших квадратов.

Для моделирования укуснокислых «корчей» использовали белых аутбредных мышей-самцов массой 20 ± 2 г., из которых были сформированы 3 группы по 5 особей в каждой. Судороги у животных вызывали при помощи внутривентриального введения 0.5 % раствора уксусной кислоты. Исследуемое соединение суспендировали в смеси диметилсульфоксид (ДМСО): вода для инъекций (1:5) с использованием в качестве стабилизатора образующейся суспензии гидроксиэтилированного сорбитана (твин-80) и вводили внутривентриально в дозе 100 мг/кг. Препарат сравнения — метамизол натрия, вводили тем же путём в дозе 168.57 мг/кг. Животные первой опытной группы внутривентриально получали исследуемое соединение за 40 минут до начала эксперимента. Животные второй опытной группы внутривентриально получали препарат сравнения за 40 минут до начала эксперимента. Особям контрольной группы внутривентриально вводили только раствор 0.5 % уксусной кислоты. Регистрировали время начала судорог и их количество в течение 20 минут. Анальгезирующую активность исследуемого соединения оценивали по достоверному уменьшению числа корчей в получавшей препарат группе относительно контрольной группы. Показателем эффективности являлся коэффициент угнетения болевой реакции (УБР), который рассчитывался по формуле:

$$\text{УБР, \%} = \left(1 - \frac{\text{среднее число корчей в группе}}{\text{среднее число корчей в контроле}} \right) \cdot 100\%$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Острая токсичность

Британскими учеными У. Расселом и Р. Берчем была разработана национальная концепция «3R» (от англ. Reduction, Refinement, Replacement) [21], основной целью которой является повышение сочувствия к животным, участвующим в научных экспериментах. Согласно одному из постулатов данной концепции, а именно «Reduction», все исследования *in vivo* были проведены только для соединений, представляющих наибольший научный интерес, а именно, для соединений с высокоэлектроноакцепторной группой **3e** (-NO₂), электронодонорной группой **3c** (-OMe) и соединения без заместителей **3a**.

Согласно проведенному исследованию на основании прогноза, экспериментальная среднелетальная доза для исследуемых соединений составляла от 600 до 1800 мг/кг (Таблица 4).

Таблица 4 — Экспериментальная среднелетальная доза для 1-(фенил(арилимино)метил)пирролидин-2,5-дионов

Исследуемое соединение	Экспериментальная среднелетальная доза (mg/kg)
3 а	1200,0
3 с	750,0
3 е	900,0

Исходя из полученных данных изучения острой токсичности, для дальнейшего исследования биологической активности был выбран 1-(фенил(фениламино)метил)пирролидин-2,5-дион **3а**, который, согласно классификации Сидорова К.К. относится к классу 5 («практически нетоксично»).

Изучение биологической активности 1-(фенил(фениламино)метил)пирролидин-2,5-дион **3а** *in vivo*

По результатам изучения анальгезирующей активности на модели «уксуснокислые корчи» выявлено, что соединение **3а** обладает выраженной анальгезирующей активностью, действуя при болях, вызванных химическими раздражителями-альгогенами (модель перитонвисцеральной боли) и превосходит по силе анальгезирующего действия препарат сравнения — метамизол натрия (Таблица 5).

Таблица 5 — Влияние соединений на болевую чувствительность мышей-самцов на модели химического болевого раздражения брюшины (тест «уксуснокислые корчи»), n = 5

Группа	Доза, мг/кг	Кол-во «корчей» за 20 мин., абс.	Латентное время развития, с	УБР, %
Контроль	-	74.30±3.85	344.50±18.35	-
Метамизол натрия	168.57	3.40±0.77*	911.80±3.99*	95.43
Соединение 3а	100	5.60±2.85*#	896.6±94.88*#	92.46

* Различия с группой «контроль» статистически значимы $p \leq 0.05$

Различия с группой «метамизол натрия» статистически значимы $p \leq 0.05$

Для исследуемого соединения **3а** после доказательства эффективности было необходимо разработать методики аналитического контроля, а также провести аттестацию первичного стандартного образца.

Аттестация первичного стандартного образца 1-фенил(арилимино)метил) пирролидин-2,5-диона, разработка и валидация методики количественного определения субстанции методом ВЭЖХ

Разработка новых биоактивных молекул является актуальным вопросом развития сферы здравоохранения. При этом одним из ключевых аспектов является комплексность подхода к процессу разработки, в частности, синтез потенциальных биоактивных молекул должен иметь аналитическое сопровождение с целью анализа качества сырья для дальнейшей оптимизации схемы синтеза, а также для проведения доклинических исследований. Обзор фармакопейных статей позволяет сделать заключение, что для установления подлинности, анализа чистоты и количественного определения субстанций преимущественно используются такие методы, реализация которых предусматривает использование стандартных образцов. В силу этого актуальна аттестация первичного стандартного образца новой биоактивной молекулы 1-(фенил(фенилимино)метил)пирролидин-2,5-диона (FFMP) (Рисунок 2), благодаря чему фармацевтический анализ становится объективным и достоверным.

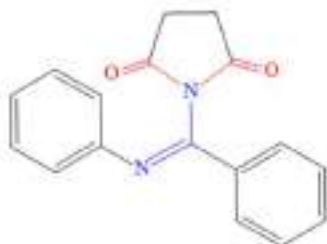


Рисунок 2 — (фенил(фенилимино)метил)пирролидин-2,5-дион (FFMP)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реактивы и расходные материалы

1-фенил(арилимино)метилпирролидин-2,5-дион (FFMP) синтезирован на кафедре органической химии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета по внутреннему протоколу 03122021/ТЖА-1 [22] и дополнительно перекристаллизован из спирта этилового, *N*-Phenylbenzamidine, 97%, Alfa Aesar, Ацетонитрил (HPLC grade, >99.9 %) Chem-Lab (Бельгия), вода высокоочищенная, полученная с помощью системы получения сверхчистой воды Arium mini, Sartorius, муравьиная кислота >99 %, Across Organics (Америка), серная кислота 95-98 % Panreac (Барселона), стандарт-титр гидроксида натрия 0,1 Н (NaOH) ЛенРеактив (Россия), стандарт-титр серной кислоты 0,1 Н (H₂SO₄) ЛенРеактив (Россия), гидроксид натрия >98 % (NaOH) Panreac (Барселона), фенолфталеин-индикатор >98 % (Россия), медь сернокислая пятиводная >98 % ЛенРеактив (Россия), калий сернокислый >99 % ChemSolute (Германия), селен элементарный >99 % ЛенРеактив (Россия).

Приготовление растворов

Приготовление испытуемого раствора субстанции FFMP для анализа по показателю «Количественное определение» методом Кьельдаля

Около 200 мг (точная навеска) испытуемой субстанции помещали в плоскодонную колбу со шлифом, добавляли 1,0 г растертой смеси меди сернокислой пятиводной, селена и сульфата калия (1:1:4), далее вносили 7 мл концентрированной серной кислоты и взбалтывали.

Приготовление испытуемого раствора субстанции FFMP для анализа HPLC-ESI/MS

Испытуемый раствор субстанции FFMP для анализа HPLC-ESI/MS. Около 6 мг (точная навеска) испытуемой субстанции FFMP помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл ацетонитрила. Перемешивали до полного растворения навески испытуемой субстанции. Доводили объем раствора до метки ацетонитрилом и перемешивали. Фильтровали через шприцевой мембранный фильтр с размером пор не более 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Приготовление испытуемых растворов субстанции FFMP для анализа по показателю «Родственные примеси» методом ВЭЖХ

Испытуемый раствор FFMP для анализа по показателю «Родственные примеси». Около 50 мг (точная навеска) испытуемой субстанции FFMP помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл ацетонитрила. Перемешивали до полного растворения навески испытуемой субстанции. Доводили объем раствора до метки ацетонитрилом и перемешивали. Фильтровали через шприцевой мембранный фильтр с размером пор не более 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор стандартного образца (СО) примеси N-Phenylbenzamidine (NPB). Около 5 мг (точная навеска) СО примеси NPB помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл ацетонитрила. Перемешивали до полного растворения навески. Доводили объем раствора до метки ацетонитрилом и перемешивали. Фильтровали через шприцевой мембранный фильтр с размером пор не более 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Раствор СО примеси NPB с концентрацией равной пределу обнаружения на 234 нм ($8 \cdot 10^{-5}$ мг/мл). 2,0 мл раствора СО примеси NPB переносили в мерную колбу объемом 100 мл, прибавляли 50 мл ацетонитрила, перемешивали, затем доводили объем раствора ацетонитрилом до метки и перемешивали. 2,0 мл приготовленного раствора помещали в мерную колбу объемом 50 мл, прибавляли 30 мл ацетонитрила, перемешивали. Доводили объем раствора до метки ацетонитрилом и перемешивали. Фильтровали через шприцевой мембранный фильтр с размером пор не более 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Приготовление испытуемых растворов субстанции FFMP для валидации методики количественного определения методом ВЭЖХ

Испытуемый раствор стандартного образца (СО) FFMP в концентрации 0,05 мг/мл. Около 5,0 мг (точная навеска) СО FFMP помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл ацетонитрила. Перемешивали до полного растворения навески испытуемой субстанции. Доводили объем раствора до метки ацетонитрилом и перемешивали. Фильтровали через шприцевой мембранный фильтр с размером пор не более 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Аналогичным образом поточной навеске готовили испытуемые растворы стандартного образца FFMP в концентрациях 0,10; 0,25; 0,40; 0,45; 0,50; 0,55; 0,60 мг/мл.

УСЛОВИЯ АНАЛИЗА И ТЕХНИКА ВЫПОЛНЕНИЯ АНАЛИЗА МЕТОДОМ ВЭЖХ-УФ

ВЭЖХ анализ осуществлялся на жидкостном хроматографе Agilent 1100, оснащенный УФ-детектором (модель G1365B), насосной системой (модель G1312A), автосамплером (модель G1367A), термостатом (модель G1367A).

Хроматографическое разделение ВЭЖХ-УФ проводили на колонке с обращенной фазой, Tosoh ODS ($4,6 \times 250$ мм, размер частиц 5 мкм). Подвижная фаза состояла из 0,15 % раствора муравьиной кислоты (А) (рН $2,5 \pm 0,1$) и ацетонитрила (Б). Программа градиентного элюирования была подобрана следующим образом:

Время, мин	А, %	В, %
0.00	90	10
10.00	50	50
25.00	50	50
30.00	10	90
32.00	10	90
33.00	90	10
35.00	90	10

Скорость потока составляла 1,0 мл/мин. Температура колонки была установлена на 40 °С. Автосамплер находился при температуре окружающей среды. При анализе по показателю «Родственные примеси» объем инъекции составлял 6 мкл, УФ-детектирование проводили при длинах волн 257 и 234 нм. При анализе по показателю «Количественное определение» объем инъекции составлял 2 мкл, УФ-детектирование проводили при 257 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объект анализа — 1-(фенил(фенилимино)метил)пирролидин-2,5-дион (FFMP) — кристаллический порошок светло-бежевого цвета без запаха, легко растворимый в диметилсульфоксиде, умеренно растворимый в этиловом спирте, нерастворимый в воде.

Брутто-формула: $C_{17}H_{14}N_2O_2$; т.пл. 172-174 °С. Исследование спектральных характеристик в УФ-диапазоне электромагнитного излучения показало, что FFMP имеет максимум поглощения при 257 ± 2 нм и характерное плечо в диапазоне $(302-320) \pm 2$ нм.

Идентификация структуры FFMP

Спектроскопия ядерно-магнитного резонанса (ЯМР)

Полученные ЯМР-спектры были обработаны в программе MestReNova. По характерным сдвигам и сумме интегралов всех пиков было доказано строение FFMP.

ЯМР 1H δ , м. д: 2.48 (dd, 2H, $J=4.6, 18.0$ Гц), 2.88 (dd, 2H, $J=4.6, 18.0$ Гц), 6.77 (d, 2H, $J=7.0$ Гц), 7.16 (t, 1H, $J=7.4$ Гц), 7.36 (t, 2H, $J=7.8$ Гц), 7.54 (t, 2H, $J=7.4$ Гц), 7.64 (t, 1H, $J=7.4$ Гц), 7.98 (d, 2H, $J=7.0$ Гц) (Рисунок 3).

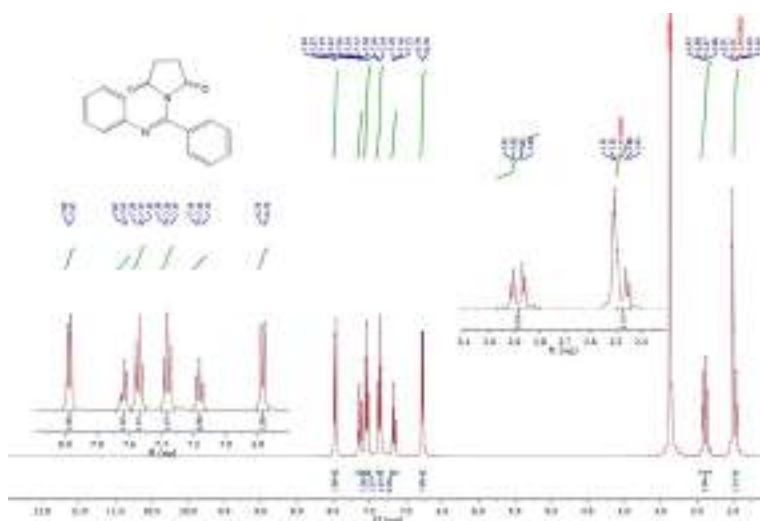


Рисунок 3 — Спектр ЯМР 1H в ДМСО-d6 (400.13 МГц) относительно ТМС (1H)

ЯМР ^{13}C δ , м. д: 29.13, 119.27, 125.45, 128.62, 128.68, 129.45, 132.97, 133.13, 147.70, 147.81, 176.29 (Рисунок 4).

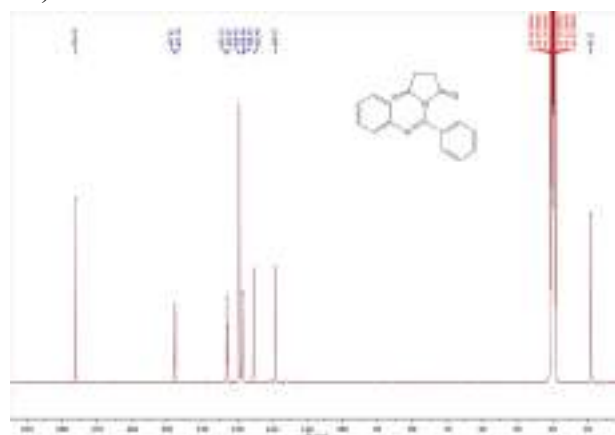


Рисунок 4 — Спектр ЯМР ^{13}C в ДМСО-d6 (100.62 МГц) относительно ТМС (^{13}C)

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ

Структура была определена с помощью программы решения структуры ShelXT с использованием внутреннего фазирования и уточнена с помощью пакета усовершенствований ShelXL, включенного в программный пакет OLEX2, с использованием минимизации наименьших квадратов. В программном комплексе CrysAlisPro применена эмпирическая коррекция поглощения с использованием сферических гармоник, реализованная в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK. Положения атомов водорода фиксировались геометрически на расчетных расстояниях и позволяли перемещаться по родительским атомам. Кристаллы $C_{17}H_{14}N_2O_2$ ($M = 278,30$) орторомбические, пространственная группа $P2_12_12_1$, при 100 (2) К: $a = 8,65130$ (10), $b = 8,7289$ (2) и $c = 18,1058$ (3) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1367,28$ (4) Å³, $Z = 4$, $d_{\text{calc}} = 1,352$ г/см³, $\mu = 0,729$ мм⁻¹, $F(000) = 584,0$. Было измерено 14146 отражений и 2582 независимых отражения ($R_{\text{int}} = 0,0493$) были использованы для дальнейшего уточнения. Окончательный R1 составил 0,0269 ($I \geq 2\sigma(I)$), а wR2 — 0,0689 (все данные) (Рисунок 5).



Рисунок 5 — Структура FFMP согласно данным PCA
(при 100±2 К с использованием излучения Cu Kα ($\lambda = 1,54184$ Å))

CCDC 2089063 содержит дополнительные кристаллографические данные для этой статьи. Эти данные можно бесплатно получить в Кембриджском центре структурных данных по адресу <http://www.ccdc.cam.ac.uk>.

HPLC-ESI/MS анализ

В ходе анализа испытуемого образца получено значение молекулярной массы молекулярного иона (279,20 г/моль) и его изотопное распределение, что согласуется с расчетными данными, полученными с помощью программы ChemDraw для молекулярного иона $C_{17}H_{14}N_2O_2$ $[M + H]^+$.

Анализ спектроскопии в инфракрасной области

ИК-спектр FFMP характеризуется следующими основными частотами поглощения: 3477 см⁻¹ overtone (C=O); 3065 — 2947 см⁻¹ ν (C-H); 1724 см⁻¹ ν (C=O); 1630 ν (C=N); 1341 см⁻¹ δ (-CH₂-), 1177 см⁻¹ δ (C-H); 729 см⁻¹ δ (C-H) (Рисунок 6).

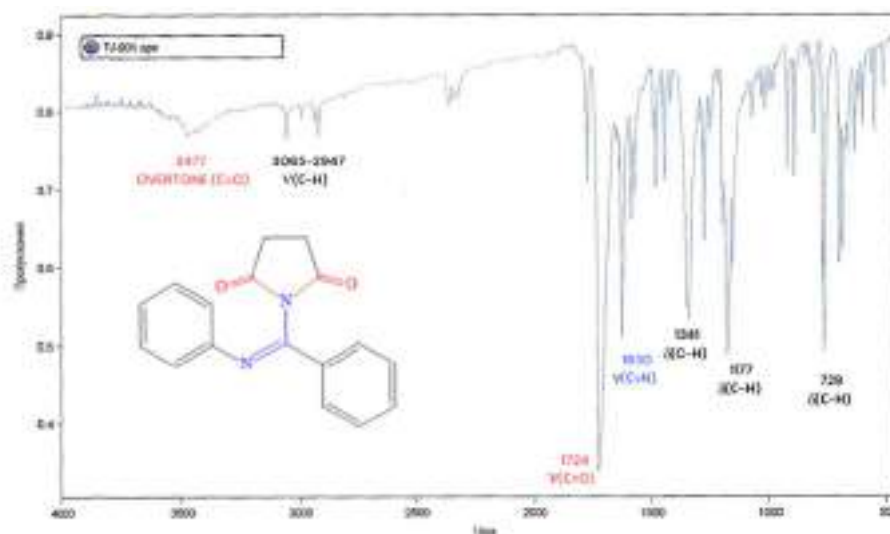


Рисунок 6 — ИК-спектр FFMP (KBr, ν_{\max} , cm^{-1})

Анализ образца FFMP по показателю «Родственные примеси» методом ВЭЖХ

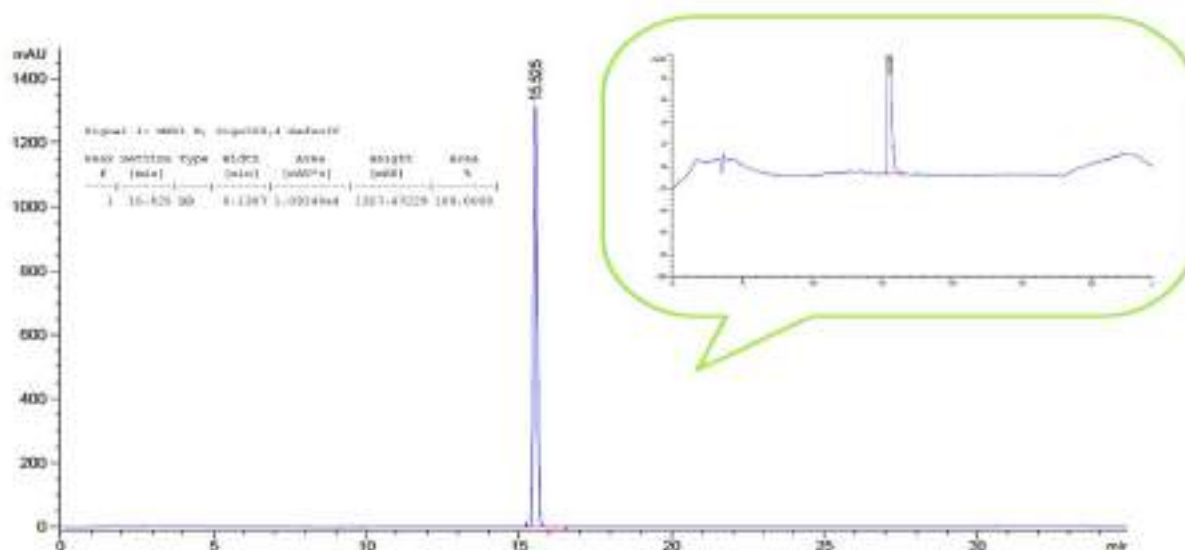


Рисунок 7 — Хроматограмма испытуемого образца FFMP при длине волны 257 нм.
Фаза: 0,15 % раствор муравьиной кислоты (А)/ацетонитрил (В)

Исходя из схемы синтеза и структуры анализируемой субстанции предполагается наличие следующих посторонних примесей:

- примесь исходного соединения 1 (янтарная кислота). Янтарная кислота хорошо растворима в воде, спирте, ацетоне, нерастворима в толуоле. Имеет максимум поглощения при длине волны 208 ± 2 нм. Умеренно опасна (перорально для крыс $LD_{50} = 2260$ мг/кг). При исследовании нескольких серий испытуемых образцов примесь янтарной кислоты не была обнаружена вследствие выделения субстанции FFMP из водного раствора.

- примесь исходного соединения 2 (*N*-фенилбензамидин (NPB)). NPB нерастворим в воде, растворим в этиловом спирте при нагревании. Имеет максимум поглощения при длине волны 234 ± 2 нм. Умеренно токсичен (внутрибрюшинно для крыс $LD_{50} = 76,2$ мг/кг), поэтому данную примесь необходимо контролировать. В ряде серий неочищенной субстанции FFMP (до перекристаллизации из спирта этилового) было выявлено содержание примеси NPB в пределах от 0,05 до 0,15 %.

На рисунках 7 и 8 представлены хроматограммы очищенной субстанции FFMP, полученной после перекристаллизации из спирта этилового при длинах волн 234 и 257 нм. Как видно из приведенных хроматограмм, пики примесей в описанных условиях не обнаружены.

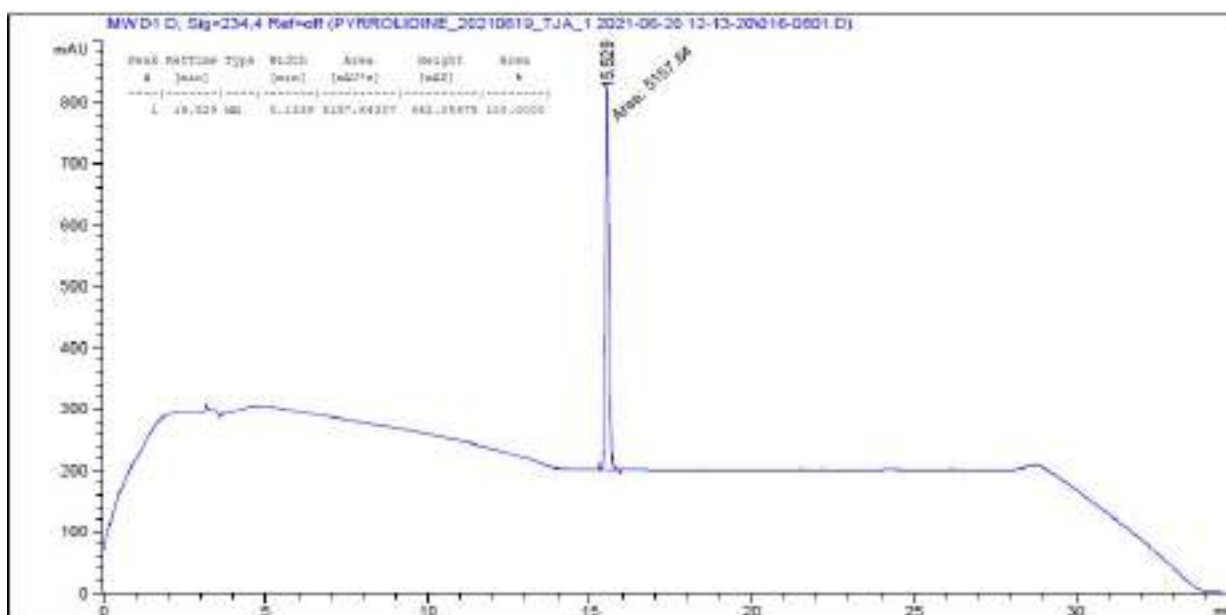


Рисунок 8 — Хроматограмма испытуемого образца FFMP при длине волны 234 нм. Подвижная фаза: 0,15 % раствор муравьиной кислоты (А)/ацетонитрил (В)

В ходе анализа образца FFMP по показателю «Родственные примеси» записывали хроматограмму растворителя проб (ацетонитрил) в двух повторностях с объемом инъекции 6 мкл, хроматограмму раствора СО примеси NPB с концентрацией равной пределу обнаружения при 234 нм в шести повторностях с объемом инъекции 6 мкл и испытуемый раствор FFMP для анализа по показателю «Родственные примеси» в шестикратной повторности с объемом инъекции 6 мкл. По шести хроматограммам рассчитывали стандартное отклонение площадей пиков испытуемого раствора и раствора СО примеси NPB с концентрацией равной пределу обнаружения и неопределенность предела обнаружения примеси NPB.

Анализ образца FFMP по показателю «Количественное определение» методом Кьельдаля

Значение содержания основного вещества в субстанции определяли по результатам титрования 6 проб. По результатам анализа находили среднее значение и рассчитывали величину % RSD, которое не должно превышать 0,35 %. Результаты исследования приведены в таблице 6.

Таблица 6 — Результаты анализа FFMP по показателю «Количественное определение» методом Кьельдаля

№ пробы	Масса навески, мг	Объем титранта, мл	Результат (P), %	Статистическая обработка
1	198,2	12,9	99,7	$\bar{P}=99,7\%$ $SD=0,22$ $RSD=0,2\%$
2	203,2	12,7	99,5	
3	196,8	12,9	100,1	
4	200,3	12,8	99,5	
5	203,2	12,7	99,7	
6	199,9	12,8	99,8	

Присвоение значение содержания основного вещества в субстанции FFMP

Расчет содержания основного вещества в субстанции FFMP и расчет неопределенностей метода «баланса масс». Результаты анализа FFMP по показателям «Родственные примеси», «Остаточные органические растворители», «Вода», «Сульфатная зола» значений представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Результаты анализа FFMP по показателям «Родственные примеси», «Остаточные органические растворители», «Вода», «Сульфатная зола»

Показатель	Результат анализа, %
Родственные примеси	Не обнаружено
Остаточные органические растворители (хлороформ, этиловый спирт)	0,08
Вода	0,06
Сульфатная зола	0,03

Содержание основного вещества в субстанции методом «баланса масс» вычисляли по формуле:

$$P_{Att} = 100 - X_{InorSub} - X_{RelSub} - X_W - X_S \quad (1), \text{ где}$$

P_{Att} — содержание основного вещества в субстанции;

$X_{InorSub}$ — содержание родственных органических примесей в субстанции;

X_{RelSub} — содержание неорганических примесей в субстанции;

X_W — содержание воды в субстанции;

X_S — содержание остаточных органических растворителей в субстанции;

Результаты расчета неопределенностей значений для метода баланса масс представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Результаты расчета неопределенностей значений для метода баланса масс

Показатель	Неопределенность, %	Обозначение
Родственные примеси	0,17	
Предел обнаружения примесей	0,003	
Остаточные органические растворители	0,19	
Вода	0,17	
Сульфатная зола	0,04	

Комбинируемую неопределенность содержания основного вещества в субстанции рассчитывали по формуле:

$$(2), \text{ где } U(X_{Att}) = \sqrt{U(X_{RelSub})^2 + U(X_W)^2 + U(X_S)^2 + U(X_{InorSub})^2 + U(LOD)^2}$$

$U(X_{Att})$ — комбинируемая неопределенность содержания основного вещества в субстанции;

$U(X_{RelSub})$ — неопределенность определения органических примесей;

$U(X_W)$ — неопределенность определения содержания воды в субстанции;

$U(X_S)$ — неопределенность определения неорганических примесей;

$U(X_{InorSub})$ — неопределенность определения остаточных органических растворителей;

$U(LOD)$ — неопределенность предела обнаружения при определении содержания родственных примесей;

Согласно формулам 1 и 2 было рассчитано содержание основного вещества в субстанции и найдена неопределенность полученного значения. Содержание основного вещества в субстанции FFMP составило $99,7 \pm 0,2$ %.

Оценка эквивалентности результатов определения содержания основного вещества в субстанции FFMP, полученных методом «баланса масс» и титрованием по методу Кьельдаля

Для сравнения двух средних значений, полученных методом «баланса масс» и титрованием по методу Кьельдаля рассчитывали t-критерий Стьюдента $t_a < t_{\text{табл}} = 2,18$ ($P=95$ %, $n=12$) и F-критерий Фишера $F < F_{\text{табл}} = 5,05$ ($P=95$ %, $(f=n-1) f_1=5; f_2=5$). Значения обоих критериев были меньше табличных $F=1,00; t_a=0,83$.

Согласно полученным результатам, значения определения содержания основного вещества в субстанции FFMP, полученных методом «баланса масс» и титрованием по методу Кьельдаля признаются эквивалентными.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСНОВНОГО ВЕЩЕСТВА МЕТОДОМ ВЭЖХ

Линейность и линия градуировки

Линия градуировки и результаты хроматографирования калибровочных растворов для исследования линейности представлены на рисунке 9 и в таблице 9.

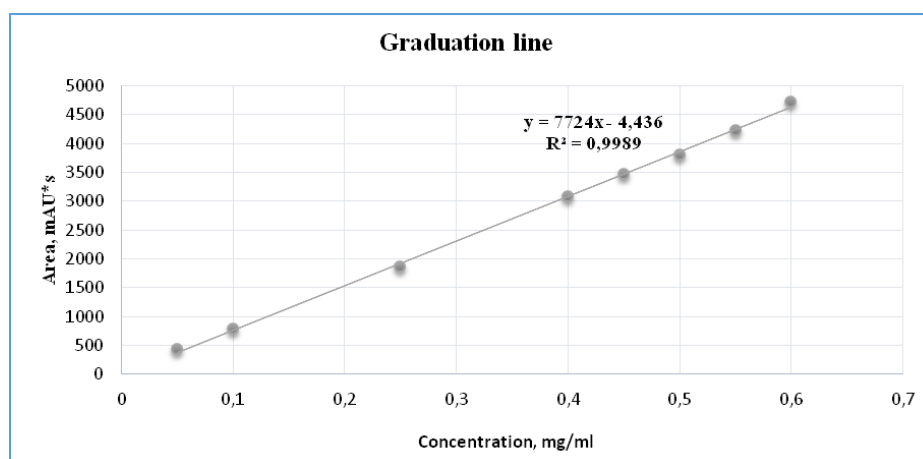


Рисунок 9 — Калибровочная прямая

Таблица 9 — Результаты хроматографирования калибровочных растворов для исследования линейности

Concentration, mg/ml	Area, mAU*s	R	b	a	Δa	t
0,05	422	0,9994	7724	-4,436	111,0	0,1
0,10	788,1					
0,25	1861					
0,40	3073					
0,45	3471					
0,50	3799					
0,55	4226					
0,60	4725					

В качестве дополнительных критериев для оценки линейности, согласно рекомендациям ИСН, дополнительно был построен график остатков (Рисунок 10).

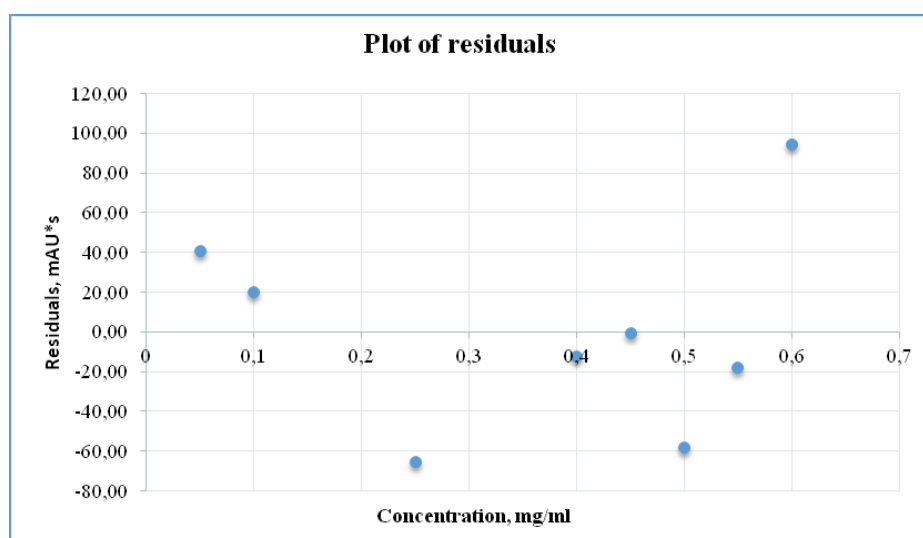


Рисунок 10 — График остатков

Из рисунка 10 и таблицы 9 видно, что наблюдается линейная зависимость между концентрацией FFMP и площадью пика при коэффициенте корреляции более 0,998. Расчетные значения t_a , полученные из уравнений линейной регрессии в диапазоне концентраций от 0,05 до 0,6 мг/мл, менее табличного значения, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки количественного определения.

Специфичность

На хроматограммах растворителя проб (бланк-раствор) отсутствуют системные пики с временами удерживания пиков FFMP. На хроматограммах стресс-тестирования разрешение между пиком основного вещества и пиком наиболее близко расположенной примеси составляет более 1,5, что соответствует заданным критериям приемлемости.

Прецизионность

По полученным результатам при исследовании сходимости было рассчитано % RSD средних результатов количественного определения FFMP в субстанции, которое не должно

превышать 2,0 %. Результаты исследования сходимости валидируемой методики на трех уровнях концентрации приведены в таблице 10.

Таблица 10 — Результаты исследования сходимости валидируемой методики на трех уровнях концентрации

№ испытуемого раствора	Сходимость при концентрации 0,40 мг/мл (80 %)	Сходимость при концентрации 0,50 мг/мл (100 %)	Сходимость при концентрации 0,60 мг/мл (120 %)
	Площадь, мАУ*s		
1	3081,2	3841,1	4673,6
2	3067,9	3849,4	4595,3
3	3057,0	3783,0	4724,0
4	3062,3	3816,7	4718,7
5	3080,0	3738,5	4698,5
6	3087,5	3766,6	4714,9
Среднее значение	3072,7	3799,2	4687,5
SD	12,02	43,7	48,7
RSD, %	0,39	1,15	1,04

Из таблицы 10 видно, что заданный критерий приемлемости выполняется и можно сделать заключение о сходимости валидируемой методики.

Правильность

Результаты испытаний модельных растворов стандартного образца FFMP в концентрациях 0,40 мг/мл, 0,50 и 0,60 мг/мл представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Результаты испытаний модельных растворов при изучении правильности методики

№ испытуемого раствора	Взято*, мг/мл	Площадь, мАУ*s	Найдено, мг/мл	Открываемость x100%
1	0,399	3067,9	0,398	99,6
2	0,399	3062,3	0,397	99,5
3	0,399	3080,0	0,399	100,0
4	0,499	3841,1	0,498	99,8
5	0,499	3783,0	0,490	98,3
6	0,499	3816,7	0,495	99,1
7	0,599	4673,6	0,606	101,1
8	0,599	4595,3	0,596	99,5
9	0,599	4714,9	0,611	102,0
Среднее значение открываемости				99,9±1,05

* — с учетом аттестованного значения содержания основного вещества в стандартном образце FFMP.

Из таблицы 11 видно, что истинные значения концентраций модельных растворов лежат внутри доверительных интервалов соответствующих средних результатов анализов, полученных в ходе эксперимента, что свидетельствует о высокой степени достоверности результатов.

Устойчивость

Оценка проводится по критерию относительной разности результата:

$$X = \frac{|X_1 - X_{\text{изм}}|}{X_1} * 100 \%, \text{ где}$$

X_1 — результат, полученный по валидируемой методике;

$X_{\text{изм}}$ — результат, полученный по измененной методике

Относительные отклонения для каждого параметра не превышали 2,0 %.

Диапазон применения методики

Диапазон концентраций, в пределах которого методика обеспечивает требуемую линейность, правильность и прецизионность, составил от 0,40 мг/мл до 0,60 мг/мл, что следует из соответствия показателей «Линейность», «Правильность» и «Прецизионность» предписанным критериям приемлемости.

Стабильность растворов

Результаты изучения стабильности испытуемого раствора с концентрацией 0,5 мг/мл в течение 72 часов хранения при температуре окружающей среды приведены в таблице 13.

Таблица 13 — Результаты изучения стабильности испытуемого раствора с концентрацией 0,5 мг/мл в течение 72 часов хранения при температуре окружающей среды

Время хранения, ч	Площадь, мAU*s	Содержание*, %	Допустимый диапазон
0	3849,0	99,8	98,0-102,0 %
12	3908,5	101,3	
24	3875,0	100,5	
48	3941,8	102,2	
72	3992,0	103,5	

* — с учетом аттестованного значения содержания основного вещества в стандартном образце FFMP

В ходе анализа было определено, что испытуемые растворы стабильны в течение 24 часов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования:

1. Проведена разработка способа синтеза новых *N*-замещенных производных пирролидин-2,5-диона и доказано их строение;
2. Проведен скрининг биологической активности, острой токсичности *in silico* для полученных веществ и выявлены наиболее перспективные молекулы;
3. Для наиболее перспективных молекул проведено исследование острой токсичности и биологической активности методом *in vivo* и выбрано соединение «лидер», а именно 1-(фенил(фенилимино)метил)пирролидин-2,5-дион, который обладает выраженной анальгезирующей активностью, действуя при болях, вызванных химическими раздражителями-альгогенами (модель перитовисцеральной боли) и превосходит по силе анальгезирующего действия препарат сравнения — метамизол натрия;
4. Разработаны методики аналитического контроля качества 1-(фенил(фенилимино)метил)пирролидин-2,5-диона и проведена аттестация первичного стандартного об-

разца. Разработана и валидирована методика количественного определения основного вещества FFMP методом ВЭЖХ, которая может использоваться для контроля качества субстанции при дальнейших полных доклинических и клинических исследованиях.

Направления использования изобретения: новое неопиоидное эффективное анальгезирующее средство.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Дугин И.К. 2015 г. Объем мирового дженерикового рынка достигнет 137,6 млрд долл. [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.thepharmaletter.com>.
2. Merskey, H., Bogduk, N., eds. Classification of Chronic Pain, Second Edition. — Seattle, WA: IASP Press, 1994. — 214 p.
3. Ayzenberg, I., Katsarava, Z., Sborowski, A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey //Cephalalgia. 2012. — Vol. 32, №5. — P. 373-381.
4. Бурбелло, А.Т. Современные лекарственные средства. — СПб.: Издательский Дом «Нева», 2008. — 864 с.
5. Lipsky L. P., Abramson S. B., Crofford L. et al. The classification of cyclooxygenase inhibitors // J Rheumatol. — 1998. — №25. — P. 2298–2303.
6. Fendric A.M. OTC analgesics and drug interactions: clinical implications [Electronic resource] // Osteopath Med Prim Care. — 2008. — Vol. 7, № 2. — P. 17-26.
7. Якоб О.В. Есть ли возможность снизить риск развития НПВП-гастропатии? //Фарматека. — 2013. — № 19. — С. 16–21.
8. Gómez-Torres, E., Alonso, D.A., Gómez-Bengoa, E., Nájera, C. Enantioselective Synthesis of Succinimides by Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Maleimides Catalyzed by a Chiral Bis(2-aminobenzimidazole) // Organocatalyst European J. Org. Chem. 2013. Vol 8, P. 1434-1440. DOI: 10.1002/ejoc.201201046
9. Nefzi, A., Ostresh, J.M., Houghten, R.A., The Current Status of Heterocyclic Combinatorial Libraries //Chem Rev. 1997, Vol 97, N 2, P.449-472. DOI: 10.1021/cr960010b
10. Aeberli, Paul, Gogerty, John H., Houlihan, William J., Iorio, Louis C. Synthesis and central nervous system depressant activity of some bicyclic amides //Journal of Medicinal Chemistry, 1976, Vol 19, N 3, P. 436–438. DOI:10.1021/jm00225a023
11. Hall, I.H., Wong, O.T., Scovill J.P. The cytotoxicity of *N*-pyridinyl and *N*-quinolinyl substituted derivatives of phthalimide and succinimide //Biomed &Pharmacother, 1995, Vol 49, N 5, P. 0–258. DOI:10.1016/0753-3322(96)82631-x
12. Hazra, Braja G., Pore, Vandana S., Dey, Sanjeev Kumar; Datta, Suchitra, Mahendra P. Darokar; Saikia, Dharmendra, Khanuja, S.P.S., Thakur, Anup P. Bile acid amides derived from chiral amino alcohols: novel antimicrobials and antifungals// Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004, Vol 14 N 3, P. 773–777. DOI:10.1016/j.bmcl.2003.11.018
13. Coram, W.M. Brezenoff, H.E. The antihypertensive effect of a selective central muscarinic cholinergic antagonist: *N*-(4-diethylamino-2-butynyl)-succinimide// Drug Development Research, 1983, Vol 3, N 6, P. 503–516. DOI:10.1002/ddr.430030603
14. Musso, David L., Cochran, Felicia R., Kelley, James L., McLean, Ed W., Selph, Jeffrey L., Rigdon, Greg C., Orr, G. Faye, Davis, Ronda G., Cooper, Barrett R., Styles, Virgil L., Thompson, James B., Hall, William R. Indanylidenes. Design and Synthesis of 2-(4,6-Difluoro-1-indanylidene)acetamide, a Potent, Centrally Acting Muscle Relaxant

- with Antiinflammatory and Analgesic Activity// Journal of Medicinal Chemistry, Vol 46, N 3, P. 399–408. DOI:10.1021/jm020067s
15. Panagiota Moutevelis-Minakakis; Eleni Papavassilopoulou; George Michas; Kalliopi Georgikopoulou; Maria-Eleni Ragoussi; Niki Neophytou; Panagiotis Zoumpoulakis; Thomas Mavromoustakos; Dimitra Hadjipavlou-Litina. Synthesis, in silico docking experiments of new 2-pyrrolidinone derivatives and study of their anti-inflammatory activity//Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, Vol 19, N 9, P. 2888–2902. DOI:10.1016/j.bmc.2011.03.044
 16. Kamiński, Krzysztof, Obniska, Jolanta, Chlebek, Iwona, Liana, Piotr, Pękala, Elżbieta. Synthesis and biological properties of new *N*-Mannich bases derived from 3-methyl-3-phenyl- and 3,3-dimethyl-succinimides. Part V. //European Journal of Medicinal Chemistry, 2013, Vol 66, P. 12–21. DOI:10.1016/j.ejmech.2013.05.011
 17. Kuvaeva, E.V., Fedorova, E.V. Zaitsev, V.V., Yakovlev, I.P., Zakharov, V.I., Semakova, T.L. Synthesis and Structure of Aroylamidines and *N*-Arylbenzamidines Hydrochlorides // J. Org. Chem. 2011, Vol 48, N 2, P. 209–213, DOI: 10.1134/S1070428012020091
 18. PASS Online. Way2Drug: [веб-ресурс]. — Москва. — URL: www.way2drug.com/PASSOnline (дата обращения 28.02.2022). — Режим доступа: для зарегистрир. пользователей. — Текст: электронный.
 19. GUSAR V. 2011.1: система моделирования острой токсичности [для моделирования] / разработчики А. Захаров, В. Поройков. — Москва: 2011. — (Электронная дистрибуция). — Загл. с титул. экрана. — Электронная программа: электронная.
 20. Методические указания МУ 1.2.1105-02 «Оценка токсичности и опасности дезинфицирующих средств» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10 февраля 2002 г.). — URL: <https://base.garant.ru/4179159/> (дата обращения 28.02.2022). — Режим доступа: для зарегистрир. пользователей. — Текст: электронный.
 21. Flecknell, P. (2002) «Replacement, Reduction, Refinement», ALTEX — Alternatives to animal experimentation, 19(2), pp. 73–78. URL: <https://www.altex.org> (дата обращения 28.02.2022).
 22. Y.A. Trukhanova, D.A. Kolesnik, I. P. Yakovlev, D.V. Spiridonova, V.N. Yuskovets, E.V. Kuvaeva, G.V. Ksenofontova, T.L. Semakova, An efficient synthesis and characterization of novel (*Z*)-1-phenyl(phenylamino)methylpyrrolidine-2,5-dione derivatives as potential analgesic agents. Chemical Data Collections, 35 (2021) 100770. doi: 10.1016/j.cdc.2021.100770
 23. Trukhanova Y. A., Alekseeva G. M, Yakovlev I. P., Spiridonova D.V. Attestation of the primary standard sample of a new analgesic agent 1-phenyl(phenylimino)methylpyrrolidine-2,5-dione, development and validation of a method for quantitative determination of the substance by HPLC. Microchem J. Volume 173, February 2022, 106991, 2022. DOI: 10.1016/j.microc.2021.106991
 24. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание (ГФ РФ). Федеральная электронная медицинская библиотека. [Internet]. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>. (Дата обращения: 20.03.2022).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЙРОГЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ

Организация: ФГБОУ ВО Кубгму Минздрава России

Проектная команда: Устюжанина Д.В.¹, Писоцкая Ю.В.², Бурлуцкая А.В.³

1. *Ординатор кафедры педиатрии №2 ФГБОУ ВО Кубанского ГМУ Минздрава России*
2. *Ординатор кафедры педиатрии №2 ФГБОУ ВО Кубанского ГМУ Минздрава России*
3. *Доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой педиатрии №2 ФГБОУ ВО Кубанского ГМУ Минздрава России*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время родители обращаются к врачам разных специальностей с жалобами на нарушения мочеиспускания у детей, которое проявляется неудержанием мочи в дневное время, императивными позывами и энурезом. Если нет пороков развития спинного мозга, то эти нарушения могут быть связаны с функциональными нарушениями, возникающими в результате незрелости растущего организма, или могут являться причиной пагубного воздействия «благ» цивилизации на формирующийся организм — адсорбирующее белье, использование гаджетов, действующих на формирование корковой ритмики. Функция нижних мочевых путей состоит из содружественной, но разнонаправленной деятельности детрузора и сфинктера. Мы имеем достаточно широкий спектр лекарственных средств, методов лечения, терапии по принципу биологической обратной связи и физиотерапии, но так называемого «золотого стандарта» лечения пока не существует. Каждый из этих методов должен быть назначен по четко выявленным диагностическим критериям [1].

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Цель настоящей научно-практической работы: дать сравнительную характеристику и выделить наиболее значимые факторы риска развития нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей и разработать оптимальные схемы диагностики и лечения этого заболевания.

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи, требующие решения для успешного завершения проекта:

1. Провести анализ современных научных достижений и актуальных публикаций о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей.
2. Выделить наиболее значимые факторы риска развития нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей. Для этого необходимо:
 - Определить полиморфизм и провести анализ аллельных вариантов молекулярно-генетических механизмов адаптации у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря;
 - Определить роль уровня витамина Д и гомоцистеина у детей в формировании нейрогенной дисфункции мочевого пузыря;

- Определить роль регуляторно-адаптивного статуса у детей в формировании нейрогенной дисфункции мочевого пузыря;
 - Определить роль уровня миелинизации нервных волокон в структурах головного мозга, называемых «центрами мочеиспускания».
3. Разработать оптимальный алгоритм диагностики и лечения детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря на основании полученных данных.

ОЖИДАЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

1. Будут установлены факторы риска развития нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей, что позволит педиатрам и другим врачам осуществлять обоснованный выбор методов диагностики и лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, а также облегчит постановку диагноза.
2. Будет уточнена патогенетическая роль молекулярно-генетических, биохимических (уровень гомоцистеина и витамина Д) факторов, а также роль уровня миелинизации структур головного мозга при развитии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря
3. Будут разработаны оптимальные схемы диагностики и лечения детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря.
4. Будут углублены знания врачей и студентов в вопросе диагностики и лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей.
5. Улучшится качество жизни пациентов, социальной активности, адаптации детей как на социальном, так и на межличностном уровне
6. Будет достигнут экономический эффект, обусловленный уменьшением расходов пациентов и их семей на лекарственные средства и предметы ухода
7. Сократится количество листков нетрудоспособности по уходу за ребенком, выданных родителям с целью прохождения диагностических исследований и стационарного лечения.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ПРОЕКТА

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) имеет высокую распространенность в детском возрасте (до 30%) и представляет собой серьезную медико-социальную проблему [5]. Этот термин объединяет состояния, связанные с нарушением иннервации мочевого пузыря на различных уровнях: рецепторы, проводящие пути и нервные центры центральной и периферической нервной системы. Клинически нейрогенная дисфункция мочевого пузыря может проявляться ночным и дневным недержанием мочи, синдромом хронической тазовой боли, редкими или частыми мочеиспусканиями (нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипорефлекторному или гиперрефлекторному типу), которые могут осложняться хроническими рецидивирующими инфекциями верхних и нижних мочевых путей, что в свою очередь может привести к снижению функции почек, почечной недостаточности [6].

Недержание мочи в большинстве случаев — это проявление нейрогенного МП (НМП), собирательного понятия, которое объединяет состояния, связанные с нарушением иннервации МП на различных уровнях: рецепторы, проводящие пути и нервные центры центральной и периферической нервной системы. При НМП недержание мочи проявляется в течение длительного времени, и зачастую формы НМП изменяются под воздействием лечения, а также с ростом и развитием ребенка. Нарушения мочеиспускания у детей могут быть и кратковременным явлением, связанным с остро возникшим воспалением при уретритах, циститах, баланопоститах, вульвитах [6].

СОВРЕМЕННЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ДИАГНОСТИКИ

Молекулярно-генетические механизмы адаптации у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря.

В настоящее время чрезвычайно важным является поиск потенциальных предикторов, которые могут помочь в идентификации генов-кандидатов в диагностике НДМП. Ни один фактор генетический или фактор среды, нельзя считать единственной «причиной» НДМП, т.е. это заболевание относится к мультифакториальным. Генетический фактор в 19% случаев является определяющим в патогенезе НДМП. Сам факт наличия такой предрасположенности не подвергается сомнению, но пути ее реализации до конца не ясны [2]. Однако, относительно общей популяции симптомы НДМП часто возникают у пациентов с тревожными состояниями. Серотонинергическая нейромедиаторная система является определяющей в формировании механизмов индивидуальной адаптации: уровень регуляторно-адаптивных возможностей, определяемый по показателям пробы сердечно-дыхательного синхронизма, зависит от полиморфизмов генов биосинтеза серотонина (TRH1 и TRH2) и генов рецепторов серотонина (HTR2C и HTR2A)[3,4].

Магнитно-резонансная трактография.

Как известно, нарушения мочеиспускания не обязательно обусловлены пороками развития и повреждениями проводящих путей и центров мочеиспускания. У детей они носят функциональный характер нарушений, что обусловлено незрелостью организма и диспропорциями созревания.

Акт мочеиспускания — это процесс, который имеет сложную регуляцию, что обусловлено прямохождением и поведенческими реакциями. Центры регуляции имеют как центральное, так и периферическое расположение. Центральные центры располагаются в головном мозге, а именно: медиальный центр мочеиспускания, или ядро Баррингтона, L-регион, или сторожевой центр мочеиспускания, — в Варолиевом мосту, центры в лобной и височной долях головного мозга, а также важная область — паравентрикулярное ядро гипоталамуса. Между центрами существует ассоциативная связь. Важной областью является центр, находящийся в гипоталамусе, где происходит объединение нервной и гуморальной регуляции. Он является связующим звеном между периферическими центрами, а также подкоркой и корой головного мозга. Другими важными структурами в регуляции являются центры симпатической и парасимпатической нервной системы, которые регулируются передними и задними ядрами гипоталамуса.

Трактография головного мозга — диагностический метод, основанный на диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ МРТ), позволяющий визуализировать ориентацию и целостность проводящих путей головного мозга. Трактография — не рутинный метод клинической диагностики, а предмет научных исследований. До настоящего времени, этот метод у детей применялся при изучении последствий гипоксии у недоношенных детей. В этом исследовании мы планируем определить уровень миелинизации структур головного мозга, отвечающих за процесс мочеиспускания у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и установить корреляционную связь с этим заболеванием [5].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА

Одной из задач нашего исследования является изучение регуляторно-адаптивных возможностей ребенка с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, что позволяет с высокой степенью информативности оценить адаптационно-ресурсную составляющую организма, регуляторно-адаптивные механизмы ее поддержания.

Проба сердечно-дыхательного синхронизма, предложенная В.М. Покровским и соавторами, позволяет дать объективную интегративную оценку регуляторно-адаптивного статуса человека.

Суть пробы состоит в том, что пациент дышит в такт вспышкам фотостимулятора с частотой, задаваемой врачом и соизмеримой с исходной частотой сердцебиений. В этих условиях возникает явление сердечно-дыхательного синхронизма, когда сердце производит одно сокращение в ответ на одно дыхание. Изменение частоты вспышек и, соответственно, дыхания приводит к синхронному изменению частоты сердцебиений в определенном частотном диапазоне.

При проведении пробы сердечно-дыхательного синхронизма учитываются ширина диапазона и длительность развития феномена. В зависимости от показателей, регуляторно-адаптивные способности подразделяются на: «неудовлетворительные», «удовлетворительные», «хорошие». У детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря чаще регистрируется «неудовлетворительный результат».

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА Д И ГОМОЦИСТЕИНА

Также известно, что капиллярный эндотелий головного мозга крайне чувствителен к ишемическо-гипоксическому воздействию, что выводит патологию этого фактора на ведущие позиции при формировании НДМП. Гомоцистеин высвобождается в больших концентрациях при повреждении капиллярных структур фильтрации, вызывая нарушение проведения импульсов между нейронами головного мозга и миелинизации аксональных структур белого вещества, что в свою очередь отражается на метаболизме нервных клеток.

Влияние уровня витамина Д. Витамин D может достигать головного мозга, проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), где он связывается с рецептором витамина D и оказывает влияние на различные процессы, в том числе процессы миелинизации «центров мочеиспускания». Как показали научные эксперименты, клетки, выстилающие мочевой пузырь, активизируются и реагируют на витамин D, что, в свою очередь, может приводить к развитию нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

В настоящее время в научной литературе прочно сформировалась гормонально-метаболическая концепция витамина D как полифункционального стероидного гормона D, который вместе со своим обширным рецепторным аппаратом в клетках практически всех тканей организма человека составляет единую D-эндокринную систему, тесно взаимодействующую с другими гормональными и негормональными системами, прежде всего с системой стероидогенеза, глюкозоинсулинового обмена, репродукции и иммунитета. Поскольку гормон D из всех половых стероидных гормонов регулирует наибольшее количество генов (около 3000, или примерно 3–5% всего генома человека), то совершенно понятна его фундаментальная роль в обеспечении нормальных процессов жизнедеятельности человека на протяжении всей его жизни.

Известно, что при инфекциях нижних мочевых путей (ИНМП) основной удар микробного агента принимает на себя уротелий, в котором синтезируются гликозаминогликаны (мукополисахариды) – важнейшие компоненты межклеточного матрикса слизистых оболочек и кожи, состоящие в основном из гиалуроновой кислоты и ее солей и выполняющие локальные защитные функции, а повреждение гликозаминогликанового слоя уротелия считается одной из важных причин рецидива ИНМП. При этом известно, что синтез гликозаминогликанов в уротелии мочевого пузыря у женщин и мужчин регулируется половыми стероидными гормонами, а витамин D, регулируя уровень экспрессии генов стероидогенеза, в свою очередь оказывает влияние как на стероидогенез, так и напрямую на синтез гликозаминогликанов.

У витамина D выявлена способность регулировать активность кателицидина и дефензина- β 2 – антимикробных тканевых белков уротелия, которые являются участниками врожденного клеточного иммунитета и регуляторами тканевых цитокиновых воспалительных реакций, способствуя контролю над воспалением, заживлением ран, процессами аутофагии и репарацией клеток, причем активация синтеза данных защитных белков происходит не постоянно, а только при инфицировании уротелия мочевого пузыря и/или нарушениях в нем цитокинового баланса. Эти белки модулируют инфекционно-воспалительные процессы в уротелии, индуцируют неоангиогенез и улучшают реэпителизацию, что подтверждает наличие у витамина D выраженных локальных природных противовоспалительных и антибактериальных эффектов в отношении нижних мочевых путей. Поэтому дефицит витамина D способен приводить к снижению бактерицидности слоя мукополисахаридов на поверхности уротелия мочевого пузыря за счет снижения секреции антибактериальных белков, а также нарушать его энергетический обмен и синтез защитных провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α (ФНО- α)).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

В настоящем исследовании впервые будут проведены:

1. Молекулярно-генетические исследования у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Будут проведены исследования полиморфизма и анализ аллельных вариантов молекулярно-генетических механизмов адаптации у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря в связи с физиологическими и психологическими показателями процессов адаптации, что позволит установить регуляторно-адаптивные возможности ребенка в зависимости от генетической предрасположенности. В настоящее время в литературе имеются данные, свидетельствующие о влиянии нейромедиаторных систем мозга на регуляцию поведения человека, в частности, серотонин-, дофамин- и норадренергических систем, влияние которых связывают с мотивационной основой поведения, тревожностью, агрессивностью. Особого внимания заслуживает серотонинергическая нервная система, поскольку серотонин является филогенетически древним нейромедиатором и играет важную роль в развитии мозга, непосредственно влияя на поведение человека. В период развития организма он действует как клеточный сигнальный агент, нейромодулятор, гормон и нейротрансмиттер, и его функция может варьироваться в зависимости от области, в котором он находится, и фазы развития и созревания организма. Эта молекула влияет на индукцию нейрогенеза, нейрональной дифференцировки и синаптогенеза, способствует саморегуляции серотонинергических нейронов и развитию тканей-мишеней. Серотонин, выделяемый серотонинергическими нейронами, участвует в регуляции настроения, аппетита и сна. Он играет роль в познании, механизмах памяти и обучения. Фермен-

ты, которые обуславливают синтез серотонина, и рецепторы, на которые он действует, предопределены генетически. Поэтому целесообразным является исследование полиморфных вариантов генов серотонинергической нейромедиаторной системы в аспекте изучения адаптации. Генетическая предрасположенность синтеза рецепторов, на которые действует серотонин. Известно 7 классов рецепторов серотонина (5-HT). Ген рецептора серотонина 5HT2C кодирует 2C подтип возбуждающего постсинаптического рецептора серотонина. Ген рецептора серотонина 5-HT2C, расположенный в Xq23, кодирует рецептор серотонина 5HT-2C. Этот рецептор участвует в гомеостатической регуляции возбуждающе-тормозного баланса нейрофизиологических процессов, и было обнаружено, что он способствует гомеостатической стабильности и предотвращению аллостатической перегрузки. Гомеостаз понимается как взаимодействие между автоматическими и постоянными физиологическими процессами, которые способствуют здоровью и благополучию. Напротив, аллостатические нормативы изменяют эти рабочие диапазоны, когда организм сталкивается с новыми проблемами, которые требуют активного реагирования. Авторадиографические исследования выявили 5HT-2C в сосудистом сплетении, коре головного мозга, прилежащем ядре, гиппокампе, вентромедиальной префронтальной коре миндалины. Ген рецептора серотонина HTR2A — основной ген, определяющий эффективность работы серотонинергической нейромедиаторной системы. У человека ген HTR2A находится на длинном плече 13-й хромосомы в области q14-q21. HTR2A является одним из наиболее широко экспрессируемых серотониновых рецепторов. Рецепторы серотонина 2A находятся на серотонинчувствительных постсинаптических нейронах в коре головного мозга, гиппокампа, прилежащего ядра и хвостатого ядра. Этот рецептор относится к семейству рецепторов, связанных с G-белком, и является основным возбуждающим рецептором серотонина, в основном действующим на постсинаптические нейроны. У людей HTR2A находится в 13q14.2. Экспрессия HTR2A регулируется несколькими функциональными полиморфизмами, среди которых является наиболее изученным однонуклеотидным полиморфизмом в гене. По сравнению с аллелем Т аллель С приводит к более низкой экспрессии рецептора и более низкому потенциалу связывания рецептора и, следовательно, снижает возбуждение в постсинаптических нейронах. Полиморфизм G1438A расположен в промоторной области гена и влияет на его экспрессию, а следовательно, на плотность рецептора. Аналогичных исследований у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря не проводилось.

2. Впервые будет определена роль уровня гомоцистеина и витамина Д в развитии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря
 3. Впервые будет проведена оценка уровня миелинизации структур головного мозга у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря
 4. Впервые будет выявлена роль регуляторно-адаптивных способностей организма с помощью пробы сердечно-дыхательного синхронизма у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Метод сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), который будет нами применен, основан на оценке степени взаимодействия двух важнейших функций организма (дыхания и сердцебиения), что приближает его к имитации процесса адаптации в естественных условиях и отличается от других методов по объективности и точности. Будут установлены Аналогов этого исследования у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря нет.
- Аналогов этой разработки на российском рынке нет.

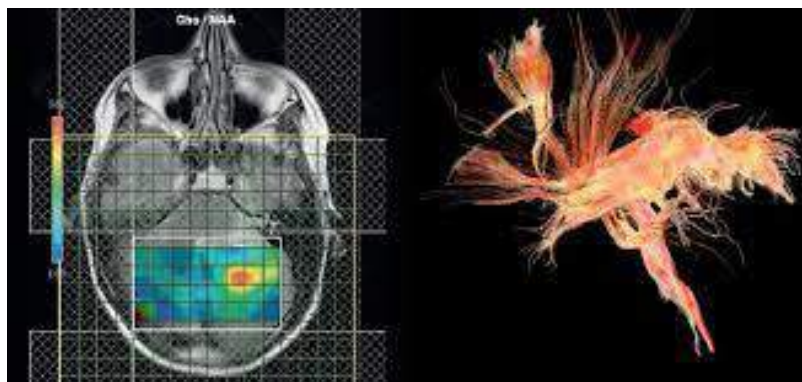


Рисунок 1 — Трактография головного мозга — диагностический метод, основанный на диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии.

ГЛАВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

С помощью изучения молекулярно-генетических, физиологических, патофизиологических, биохимических аспектов развития нейрогенной дисфункции мочевого пузыря в нашем проспективном исследовании будет дана сравнительная характеристика риска развития нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и разработаны оптимальные схемы диагностики и лечения у детей. При этом будут применяться методы трактографии, молекулярно-генетического, биохимического анализа, методы определения сердечно-дыхательного синхронизма.

В рамках исследования будет проведен набор пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря в возрасте от 7 до 10 лет. В план обследования включены: клинические методы: сбор анамнеза, общий осмотр больного, общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня гомоцистеина и витамина D, общий анализ мочи, оценка антропометрических параметров (рост, вес), измерение артериального давления, подсчет ритма мочеиспусканий, ведение расширенного дневника мочеиспусканий), молекулярно-генетический метод, инструментальные методы обследования, такие как урофлуометрия, УЗИ почек и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, трактография головного мозга, оценка регуляторно — адаптивного статуса с помощью пробы сердечно-дыхательного синхронизма, электроэнцефалография, психологические методы (определение уровня тревожности). На основании результатов анализа полученных данных, а также выявленных при этом факторов риска развития нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей, будут разработаны оптимальные схемы диагностики и лечения этой патологии.

Порядок действий:

1. Набор пациентов
2. Клинико-лабораторные методы:
 - сбор анамнеза;
 - общий осмотр больного;
 - оценка антропометрических параметров (рост, вес);
 - общий анализ крови;
 - биохимический анализ крови (с определением уровня гомоцистеина, уровня витамина D);
 - общий анализ мочи;
 - определение полиморфизма генов путем молекулярно-генетического анализа;
 - измерение артериального давления;

- подсчет ритма мочеиспусканий;
 - ведение расширенного дневника мочеиспусканий.
3. Инструментальные методы:
 - урофлоуметрия;
 - УЗИ почек и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи;
 - трактография головного мозга
 - оценка регуляторно — адаптивного статуса;
 - электроэнцефалография.
 4. Психологические методы:
 - тесты определения уровня тревожности;
 5. Анализ полученного материала с использованием программы STATISTICA-13.
 6. Определение факторов риска развития нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей.
 7. Разработка оптимальных схем диагностики и лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей.
 8. Внедрение полученных разработок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывает практика, правильно проведенная диагностика и выявленная основная патологическая картина позволяют назначить и провести лечение, которое поможет пациенту преодолеть его недуг. В настоящее время нейрогенная дисфункция мочевого пузыря является наименее изученной проблемой, которая таит в себе много подводных камней. Правильное формирование диагностических и лечебных мероприятий, этапности лечения будет способствовать получению хорошего результата.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Т.Л. Божендаев, Н.Б. Гусева, А.И. Крапивкин, Е.Я. Гаткин. Подход к выбору методов коррекции нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей // Педиатрия. Consilium Medicum. 2022;2: 180-184. DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201680
2. Т.Л. Божендаев, Н.Б. Гусева, Н.П. Гончаров. Нарушение нейрогуморальной регуляции акта мочеиспускания // Педиатрия. Consilium Medicum. 2021;3: 262-264.
3. Ю.Ф. Лобанов, Д.Ю. Латышев, Я.Ф. Зверев, Н.А. Текутьева, Н.М. Михеева. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у детей с нейрогенными расстройствами мочеиспускания // Нефрология 2020;24(1):45-50. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-45-50
4. О.В. Аблязов. Магнитно-резонансная трактография в клинической практике // Вестник экстренной медицины, 2019;12(1): 67-70.
5. П. И. Бызова, М.А. Грязева. Психотравмирующие факторы риска развития нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей // Материалы Всероссийского научного форума с международным участием «Неделя молодежной науки — 2022». 2022: 261
6. Д.Ю. Пушкарь, Качество жизни пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей после перенесенной ТУРП по поводу ДГПЖ / Д. Ю. Пушкарь, А. Н. Берников, Л. А. Ходырева [и др.] // Урология. — 2018. — № 1. — С. 53-61. — DOI 10.18565/urology.2018.1.53-61. — EDN NSNAVJ.
7. С.С. Никитин, Н.Б. Гусева, Е.Я. Гаткин. Эволюция терминологии нарушений мочеиспускания у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (5): 276–280.

-
8. Л.А. Ходырева, Оценка эффективности ударно-волновой терапии пациентов с тазовой болью методом гармонического анализа пенильного биоимпеданса / Л. А. Ходырева, А. А. Дударева, И. С. Мудрая [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2013. — Т. 155, № 2. — С. 259-264. — EDN PUTAAZ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ И СЕПСИСА, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ТЕРАПИИ И РАЗВИТИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ЛЕЧЕБНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Организация: ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

Проектная команда: Федосенко С.В., Родионова Ю.О., Нестерович С.В., Зима А.П., Ганьжа О.А.

ВВЕДЕНИЕ

Ежедневно врачи разных специальностей вынуждены решать очень много задач, связанных с ведением пациентов в септическом состоянии. Требуется междисциплинарный подход, решение вопросов о своевременном выявлении у пациента сепсиса, диагностических критериях, правильности назначения пациенту терапии, а также оценка качества проводимой терапии.

Несмотря на то, что сепсис это одно из самых сложных состояний, требующее сложных, ответственных решений, но при этом и весьма амбициозное направление развитие медицины в XXI веке.

В связи с этим актуальным является проведение исследования, в котором будут оценены ранние лабораторные и клинические предикторы развития септического состояния, диагностические маркеры, критерии эффективности проводимой терапии, а также риск летального исхода у пациентов с септическими осложнениями в зависимости от локализации первичного источника инфекции (пациенты пульмонологического, урологического и хирургического профилей).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: разработать клиничко-лабораторную модель прогнозирования развития сепсиса и потенциального ответа на проводимую терапию, ранней идентификации септических состояний, а также ассоциированных с ними неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов многопрофильных учреждений для разработки и оптимизации подходов к оказанию медицинской помощи.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование является 2-этапным ретроспективным неинтервенционным сравнительным (рисунок 1):

1 этап: включает сбор и анализ данных пациентов (≥ 18 лет, обоего пола), госпитализированных в урологическую, хирургические и терапевтические клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, у которых были выявлены признаки бактериальной инфекции (прокальцитонин сыворотки крови $> 0,5$ нг/мл в сочетании с установленным очагом инфекции) за период с 01.01.2016 по 31.03.2022. Среди этих пациентов будут выделены 2 группы: пациенты с локализованной бактериальной инфекцией без признаков развития сепсиса (со-

гласно рекомендациям SEPSIS 3 qSOFA <2 баллов) и пациенты с подозрением на сепсис (согласно рекомендациям SEPSIS 3 qSOFA ≥ 2 баллов) с последующим подтверждением органной дисфункции (подтвержденный сепсис согласно рекомендациям SEPSIS 3 SOFA ≥ 2).

2 этап: для пациентов с критерием qSOFA ≥ 2 , выписанных из стационара до 28.02.2020, предполагается сбор и оценка зарегистрированных медицинских данных в базе информационной системы БАРС за 12 месяцев до и после госпитализации. У пациентов, выписанных из стационара после 28.02.2020, дополнительно предполагается однократный телефонный контакт через 12 месяцев после госпитализации для уточнения медицинских данных за прошедший период.

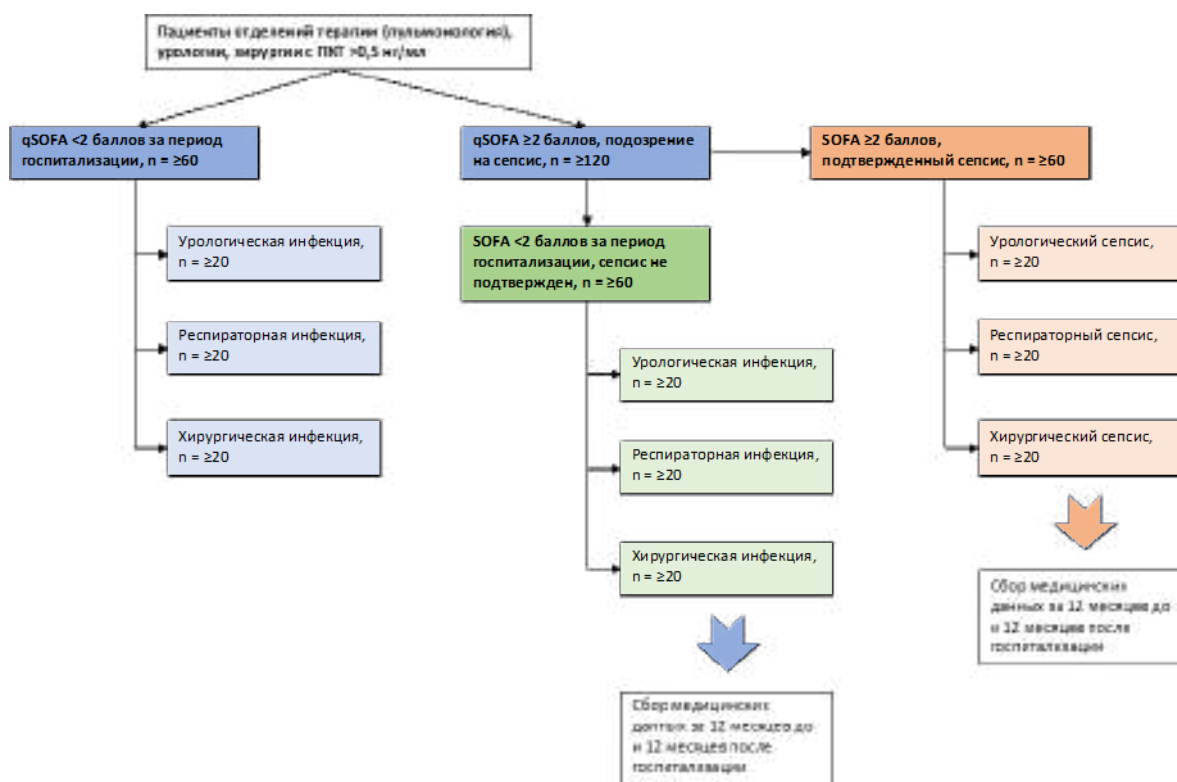


Рисунок 1 — Схема ретроспективного набора пациентов

СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ И ВРЕМЕННЫЕ РАМКИ ОТДЕЛЬНЫХ ЭТАПОВ

1 этап:

Период включения пациентов в исследование, получение данных из историй болезни многопрофильных стационаров г. Томска:

- этап 1 — с марта 2021 года по 30 апреля 2022 года;

Формирование базы данных для статистической обработки, промежуточная статистическая обработка данных, полученных на 1 этапе — с мая 2022 по ноябрь 2022 года.

2 этап:

Получение данных из системы БАРС за 12 месяцев, предшествующих госпитализации, и за 12 месяцев после госпитализации у пациентов с критерием qSOFA ≥ 2 — с марта 2021 года по 30 апреля 2023 года.

Формирование базы данных для статистической обработки, статистическая обработка данных, полученных на 1 и 2 этапах исследования (май 2023 — август 2023 года).

Написание окончательного отчета по исследованию (сентябрь 2023 — декабрь 2023 года).

Конечные точки

Не применимо

Изучаемая популяция

Критерии включения:

Лица мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет;

Пациенты, госпитализированные в терапевтические, урологические и хирургические стационары клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России с признаками бактериальной инфекции (прокальцитонин сыворотки крови $>0,5$ нг/мл).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование является ретроспективным, работа будет осуществляться исключительно с архивными историями болезни законченных клинических случаев.

1 этап: предполагается сбор данных и сравнительный (в зависимости от локализации источника инфекции (урологическая, пульмонологическая, другая хирургическая локализация) анализ установленных и зарегистрированных за период госпитализации клинико-лабораторных показателей с оценкой особенностей течения заболевания, проводимых диагностических и лечебных методов, развитие таких неблагоприятных исходов, как септический шок, смерть. Также предполагается сбор и оценка задействованных ресурсов здравоохранения и затрат на лечение пациентов.

На основании данных бумажной истории болезни будет проводиться заполнение индивидуальной регистрационной карты, которая включает следующие сведения:

- Данные о госпитализации пациента (тип госпитализации, срок);
- Исход обращения за медицинской помощью (включая подтвержденный сепсис и смерть);
- Осмотры лечащим врачом, другими специалистами;
- Данные пациента (пол, возраст, рост, вес, ИМТ);
- Основное заболевание (источник инфекции);
- Проводилось ли пациенту оперативное лечение и по какой причине;
- Наличие сопутствующей патологии, фоновых заболеваний (включая потенциальные причины и подтвержденные иммунодефицитные состояния);
- Факторы риска, наличия резистентной флоры у данного пациента (госпитализация за прошедшие 3 месяца, пребывания в домах длительного ухода, использование АБТ в течение предыдущих 12 месяцев);
- При объективном обследовании оценивается наличие инородных медицинских изделий (центральные и периферические катетеры, уретральный катетер, наличие нефростом, дренажей, мочеточниковые стенты);
- Проводимая АБТ (препараты, длительность).

Регистрируемые клинико-anamnestические параметры (дополнительно у пациентов с $qSOFA \geq 2$):

- Значения $qSOFA$ и $SOFA$ (максимальные);
- Оценивается длительность септического состояния;
- Данные о нахождении пациента в ОРИТ (длительность, ИВЛ, вазопрессорная поддержка);

- Другие виды лечения септического процесса;
- Осложнения септического состояния (септический шок, смерть);
- Объективный статус пациента в динамике (АД, ЧСС, сознание, SpO₂);
- Данные Rg ОГК, бактериологического исследования и чувствительности к антибиотикам.

Регистрируемые лабораторные параметры:

железо сыворотки, СРБ, лактат, прокальцитонин, натрий, калий, креатинин, мочевины, общий билирубин, прямой билирубин, кальций, развернутый ОАК, электролиты, газы артериальной крови.

Данные бактериологических исследований (бактериологическое исследование крови на стерильность, бактериологическое исследование мочи на микрофлору и чувствительность к АБТ, бактериологическое исследование отделяемого из раны на микрофлору и чувствительность к АБТ, бактериологическое исследование мокроты на микрофлору и чувствительность к АБТ).

Кроме того, дополнительно будет проводится ПЦР диагностика резистентных штаммов (sim — тест, определение генов металлопепеназа, карбопепеназа).

У пациентов с qSOFA ≥ 2 :

У пациентов с qSOFA ≥ 2 баллов, госпитализированных в период с 01.04.2022 по 31.03.2022 предполагается:

- дополнительный забор и заморозка цельной венозной крови для последующего проведения молекулярно-генетического исследования полиморфизма генов (интерлейкин 1 β +3954C>T, интерлейкин 1 β rs143634+3594C/T вариант, полиморфизм rs1800795-174G/C, однонуклеотидный полиморфизм гена интерлейкина 6 174G/C, полиморфизм CD14-159C/T, PAI-1-675 5G/4G, полиморфизм CD40 rs1883832, IL-8rs4073-251 T/A, IFNG rs2430561-874A/T вариант, Fc γ RIIA (CD32A), полиморфизм rs4646994ins / del в гене АПФ, LCE4A rs4845320, TAGAP rs3127214C/T, VDR rs2228570 Met1Thr, miR-608 rs4919510G/C);
- дополнительный сбор и заморозка сыворотки крови для последующего исследования дополнительных лабораторных показателей (интерлейкины 1 β , 6, 8, 10, 13 и 27, TNF- α , фактор активации тромбоцитов (PAF), белок связывающий липополисахариды (LBP), sCD14, антитромбин 3, протеины С и S, PAI-1).

2 этап: на основании доступных сведений из медико-информационной системы БАРС, будет проведена регистрация данных:

Анамнестические данные за предшествующие 12 месяцев до госпитализации в стационар по поводу инфекционного состояния (анамнез основного заболевания (инфекционного процесса), госпитализации в стационары г. Томска по другим причинам, обращения в неотложную медицинскую помощь, амбулаторное наблюдение, предшествующая АБТ, если она была, наличие у пациента коморбидного фона до момента госпитализации по поводу инфекционного состояния).

Информация о госпитализациях и обращениях пациентов, перенесших тяжелые инфекции (qSOFA ≥ 2 балла) и сепсис (SOFA ≥ 2 балла), за плановой и неотложной медицинской помощью с регистрацией осложнений заболевания и отдаленных исходов (выживаемость, повторные инфекции) на протяжении 12 месяцев с момента окончания госпитализации в стационар.

Инструменты исследования: статистическая обработка полученных данных будет проведена при помощи пакета программ «Statistica for Windows 10.0» и программного продукта StatCalc 6.0.

Преждевременное прекращение исследования (исключение из исследования) — Не применимо.

Одобрение исследования в локальном этическом комитете

Исследование должно пройти процедуру одобрения в локальном этическом комитете. Копия заключения локального этического комитета должна храниться в файле исследователя.

Нежелательные явления в течение исследования — Не применимо.

Общие требования к ведению документации, мониторинг

Все данные, приведенные в индивидуальных регистрационных картах, должны быть подлинными и переноситься из первичной документации пациента.

Внесение информации из ИРК в базу данных, согласно разработанной легенде, является обязанностью исследователя.

Файл исследователя должен содержать следующие документы по данному исследованию

- Протокол исследования с оригиналом подписи главного исследователя.
- Образцы индивидуальной регистрационной карты.
- Одобрение локального этического комитета и переписку с локальным этическим комитетом.
- Переписку с координатором исследования, сотрудниками рабочей группы исследования.

ПРАВИЛА ЗАПОЛНЕНИЯ РЕГИСТРАЦИОННОЙ КАРТЫ

На каждого пациента будет заполнена индивидуальная регистрационная карта. В этот документ будут перенесены данные стационарной истории болезни. ИРК пациента должна заполняться непосредственно во время работы с данными истории болезни. Все данные, приведенные в индивидуальных регистрационных картах, должны быть подлинными.

Нумерация пациентов должна соответствовать порядку включения в исследование от 0001 до 1000, пациент кодируется согласно кодировке Y — XXXX, где Y — номер исследовательского центра, XXXX — порядковый номер пациента.

Правила внесения исправлений: зачеркните неверную запись одной горизонтальной чертой, так, чтобы неверная запись была читаема, рядом сделайте верную запись, поставьте дату и подпись. По заполнении ИРК исследователь должен ее подписать, подтвердив тем самым подлинность и корректность всех внесенных данных. В случае необходимости главный исследователь должен быть готов дать подробные пояснения к внесенным в ИРК данным.

ОТПРАВКА ДОКУМЕНТОВ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ

В исследовании будут использоваться ИРК пациентов. Оригиналы всех заполненных документов будут храниться в исследовательском центре в течение не менее 15 лет после окончания исследования.

ПРЯМОЙ ДОСТУП К ДОКУМЕНТАЦИИ И ПЕРВИЧНЫМ ДАННЫМ

В случае проведения инспекций регуляторных инстанций или аудитов исследователь также должен предоставить полный доступ к ИРК пациентов и первичной медицинской документации, лежащей в основе записей в историях болезни пациентов.

В рамках настоящего исследования будет поддерживаться конфиденциальность в отношении участия больных в исследовании. В течение всего исследования и после его окончания общественность не будет владеть информацией, раскрывающей фамилии, имена, отчества, адреса и телефоны включенных пациентов и их родственников. Этот режим конфиденциальности должен поддерживаться в течение всего исследования и сохраняться после окончания исследования. Во всех отчетах, передаваемых в регуляторные инстанции, такие как Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, а также во всех публикациях исследователи не должны указывать фамилии, имена и отчества пациентов, принявших участие в исследовании. Представители регуляторных инстанций и аудиторы имеют право на доступ ко всем первичным данным и медицинским записям, касающимся добровольцев. Однако, эти лица также обязаны соблюдать конфиденциальность.

Все поправки и дополнения к протоколу исследования будут оформлены в письменной форме с указанием исправляемого (дополняемого) текста оригинального протокола исследования и причины внесения поправок (дополнений). Все поправки и дополнения к протоколу исследования должны быть одобрены локальным этическим комитетом. Поправки, имеющие медицинское значение (т. е. способные повлиять на здоровье и благополучие пациентов или требующие дополнительного включения пациентов в исследование), должны быть одобрены этическим комитетом до вступления в действие. Эти поправки вступают в действие только с момента их одобрения этическим комитетом.

Поправки и дополнения к протоколу исследования должны быть приложены к оригинальному протоколу и переданы спонсором всем лицам, получившим протокол исследования.

ИЗУЧЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ИММУНОТРОПНЫХ СВОЙСТВ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ БЫСТРОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ

Организация: ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ

Проектная команда: Филатова А.Ю.¹

Научный сотрудник лаборатории клеточной иммунологии Института экспериментальной кардиологии им. ак. В.Н. Смирнова, кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные фармацевтические и технологические достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероз и связанные с ним осложнения остаются наиболее частой причиной смертности во всем мире. Атеросклероз — многофакторное хроническое воспалительное заболевание артериальной стенки, характеризующееся образованием атеросклеротических бляшек, суживающих просвет сосуда [24, 29, 40]. Ключевую роль в поддержании воспаления в стенке артерии при атеросклерозе играют моноциты/макрофаги. Промежуточные моноциты считаются наиболее атерогенной субпопуляцией, для них характерен высокий уровень синтеза провоспалительных цитокинов, они обладают способностью к взаимодействию с тромбоцитами с формированием моноцитарно-тромбоцитарных комплексов, что приводит к взаимной активации клеточных элементов и облегчает проникновение моноцитов в очаг воспаления [3, 43]. Лимфоциты, регулируя выраженность воспаления, вовлечены в процессы инициации и прогрессирования атеросклероза, что подтверждено многочисленными экспериментальными исследованиями [25, 26, 33, 44]. Т-хелперы 1 типа (Тх1) оказывают проатерогенный эффект за счёт секреции провоспалительных цитокинов (интерферон-гамма, фактор некроза опухоли-альфа) и активации макрофагов [39]. Т-хелперы, продуцирующие интерлейкин (ИЛ)-17 (Тх17), оказывают провоспалительное и проатерогенное действие за счёт синтеза ИЛ-17, активирующие нейтрофильные гранулоциты [30, 41]. Субпопуляция интерферон (ИНФ)-у-продуцирующих Т-хелперов 17 (Тх17/1) обладает наиболее выраженным провоспалительным потенциалом, т.к. дополнительно продуцируемый ими ИНФ является мощным активатором моноцитов/макрофагов [4, 27, 30]. Регуляторные Т-лимфоциты (Трег) оказывают противовоспалительное и антиатерогенное действие за счёт подавления эффекторных клеток иммунной системы путем секреции противовоспалительных цитокинов трансформирующего фактора роста бета и ИЛ-10, а также посредством контактных механизмов и синтеза цитотоксических агентов [22, 23, 28, 39, 44].

Возрастные изменения иммунной системы, сопровождающиеся уменьшением продукции Т-лимфоцитов и накоплением клеток с высокой провоспалительной активностью, способствуют поддержанию системного воспаления при атеросклерозе и других возраст-ассоциированных хронических заболеваниях [31, 42, 45]. Прогрессия атеросклероза является основной причиной первичной и повторной реваскуляризации миокарда и оперативных вмешательств на сонных артериях с применением высокотехнологических и дорогостоящих

видов помощи. Несмотря на широкое применение гиполипидемических лекарственных средств, прогрессирование атеросклероза происходит и после достижения оптимальных показателей липидного профиля крови. Таким образом, выявление больных, склонных к быстрому прогрессированию атеросклероза и разработка индивидуализированного подхода к наблюдению и лечению данной категории больных являются актуальными задачами.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Целью настоящего исследования явилось исследование содержания и функциональной активности про- и противовоспалительных субпопуляций лимфоцитов и моноцитов в периферической крови, в том числе в зависимости от возраста, для выявления пациентов, склонных к быстрому прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий; характеристика иммуноотропного действия различных статинов *in vitro* и их влияния на показатели клеточного иммунитета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 300 пациентов с различной выраженностью атеросклероза сонных и коронарных артерий. Оценка показателей клеточного иммунитета проводилась в образцах периферической крови и в культуре мононуклеарных клеток с помощью прямой иммунофлуоресценции и цитометрии в потоке. Оценивалось содержание хелперных, цитотоксических Т-клеток, В-, NK-, NKT-клеток, активированных эффекторных Т-лимфоцитов (CD4+CD25^{low}CD127^{high}). Трег типировали как CD4+CD25^{high}CD127^{low} и CD4+FoxP3+ клетки, ИЛ-10 продуцирующие Т-клетки — CD4+IL10+, Tх17 — CD4+IL17a+, Tх1 — CD4+INFy+ Tх17/1 — CD4+IL17a+INFy+. Субпопуляции моноцитов типировали как классические (CD14⁺⁺CD16⁻), промежуточные (CD14⁺⁺CD16⁺) неклассические (CD14⁺CD16⁺), а также определяли количество комплексов моноцитов с тромбоцитами по дополнительному окрашиванию антителами к CD42a. В качестве методов верификации атеросклероза и прогрессии атеросклероза использовались коронароангиография и ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий высокого разрешения в динамике. В условиях клеточной культуры изучено влияние аторвастатина и розувастатина на пролиферацию и миграцию CD4+ Т- лимфоцитов, выделенных из фракции мононуклеарных клеток крови доноров. Для оценки пролиферации клетки активировали антителами к CD3/CD28 и ИЛ-2. Миграцию Т- лимфоцитов изучали в системе трансвелл в присутствии хемоаттрактанта SDF-1. Кроме того, изучали влияние статинов на продукцию цитокинов активированными макрофагами, полученными из моноцитов крови доноров.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИКЛА ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Дисбаланс между содержанием противовоспалительных регуляторных Т-клеток и ИЛ-17-продуцирующих Т-хелперов (Tх17) с преобладанием провоспалительного компонента является фактором риска прогрессирования атеросклероза сонных артерий у больных, достигших снижения уровней холестерина липопротеидов низкой плотности. Повышенное содержание Tх17 в крови ассоциируется с выраженностью атеросклероза дистальных (мышечных), но не эластических отделов сонных артерий [5, 10, 17 — 18, 20, 32, 46, 50, 54, 57, 60 — 61].

2. Увеличение количества продуцирующих ИНФу Тх17 способствует преждевременному развитию стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и ИБС у мужчин вне зависимости от других факторов риска [21, 53].
3. У пациентов с атеросклерозом коронарных артерий наблюдается снижение с возрастом количества циркулирующих регуляторных Т-клеток на фоне неизмененного уровня эффекторных Т-клеток [5, 9, 11 — 13, 55, 59, 61].
4. Диффузный тип поражения коронарных артерий ассоциирован с дефицитом регуляторного звена иммунитета. Низкое содержание регуляторных ИЛ-10- продуцирующих Т-клеток является фактором риска прогрессирования начального атеросклероза коронарных артерий [5, 19, 34, 48 -50, 58, 60].
5. Поражение коронарных артерий развивается на фоне сниженного количества классических моноцитов и повышенного количества промежуточных форм, которые являются наиболее воспалительно-активными клетками. С возрастом увеличивается относительное количество неклассических и промежуточных моноцитов. Повышение уровня промежуточных моноцитов, образующих комплексы с тромбоцитами, может отражать тяжесть воспалительного процесса в коронарных артериях [1, 5 — 7, 14 — 15,52].
6. Терапия липофильными статинами (аторвастатином) ассоциируется с дозозависимым возрастанием относительного содержания регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов крови. Короткий курс высокоинтенсивной терапии аторвастатином приводит к значимому возрастанию содержания Трег [2, 8, 47, 56, 60 — 61].
7. Стадины дозозависимо подавляют пролиферацию и миграцию эффекторных CD4+ лимфоцитов при активации в культуре, приводя к увеличению относительного содержания Трег. Действие аторвастатина проявляется при более низких концентрациях, по сравнению с розувастатином [16, 35 — 36, 56].
8. Стадины подавляют дифференцировку моноцитов в макрофаги, снижают способность макрофагов к активации, ингибируя на посттранскрипционном уровне продукцию ими цитокинов. Действие аторвастатина проявляется при более низких концентрациях, по сравнению с розувастатином [36 — 38, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящих исследованиях у пациентов с атеросклерозом проведена комплексная оценка показателей клеточного иммунитета, включившая определение клеток с регуляторными (противовоспалительными, антиатерогенными) свойствами и клеток, участвующих в поддержании воспалительного процесса в артериальной стенке, у больных с различной выраженностью и скоростью прогрессирования атеросклероза коронарных и брахицефальных артерий. Получены оригинальные данные, что дисбаланс между содержанием Трег и Тх17 с преобладанием провоспалительных Тх17 ассоциируется с прогрессией клинически выраженного атеросклероза сонных (преимущественно внутренней сонной артерии) и коронарных артерий, в то время как тяжелое многососудистое атеросклеротическое поражение характеризуется количественными изменениями обеих субпопуляций. Дисбаланс минорных субпопуляций Т-лимфоцитов играет значительную роль в инициации и прогрессии атеросклероза. При прогрессии начальных проявлений атеросклероза отрицательную прогностическую значимость имеет низкое базальное содержание ИЛ-10-продуцирующих Т-лимфоцитов — субпопуляции, включающей индуцибельные регуляторные Т-клетки. Впервые показано, что у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий обнаружен относительный дефицит регуляторного звена Т-клеточного иммунитета, а увеличенное содержание промежуточной

субпопуляции моноцитов и их комплексов с тромбоцитами, вероятно, отражает тяжесть воспалительного процесса в стенке сосуда. Анализ показателей врожденного и адаптивного иммунитета в разных возрастных группах свидетельствует о том, что вклад иммуновоспалительных механизмов в развитие атеросклероза может зависеть от возраста пациента. Описанные иммунологические особенности оказались более чувствительными показателями, указывающими на риск прогрессирования заболевания, по сравнению с «растворимыми» маркерами воспаления (в том числе с концентрацией С-реактивного, оцененной высокочувствительным методом), регистрировались на фоне стандартной для больных атеросклерозом терапии и сохраняли значимость у больных, достигших оптимальных значений уровня холестерина липопротеидов низкой плотности — традиционного и наиболее доказанного фактора риска атеросклероза. Статины обладают различной иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью, терапия липофильными статинами (аторвастатином) приводила к нарастанию в циркулирующей крови количества клеток с антиатерогенными функциями, что подтверждалось также исследованиями в культуре клеток. Результаты работы позволяют утверждать о существовании возраст — ассоциированных механизмов атерогенеза, выделять категории больных с высокой вероятностью прогрессии атеросклероза; определяют возможность выбора конкретных лекарственных препаратов для оптимизации не только гиполипидемического эффекта, но и способных оказать противовоспалительное влияние на течение атеросклеротического процесса, что особенно актуально для больных с различными сопутствующими заболеваниями, с целью профилактики осложнений и сокращения необходимости оперативных вмешательств. Полученные данные могут лечь в основу разработки новых диагностических методов, шкал стратификации риска атеросклероза и его осложнений, индивидуализированного подхода к лечению пациентов с атеросклерозом.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Afanasieva O.I., Filatova A.Yu., Arefieva T.I., Klesareva E.A., Tyurina A.V., Radyukhina N.V., Ezhov M.V., Pokrovsky S.N. The association of lipoprotein(a) and circulating monocyte subsets with severe coronary atherosclerosis // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. — 2021. — Vol. 8, № 6. — P. 63. DOI: 10.3390/jcdd8060063.
2. Arefieva T.I., Filatova A.Yu., Potekhina A.V., Shchinova A.M. Immunotropic effects and proposed mechanism of action for 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor (statins) // *Biochemistry*. — 2018. — Vol. 83, № 8. — P. 874-889. DOI: 10.1134/S0006297918080023.
3. Brown R.A., Lip G.Y., Varma C., Shantsila E. Impact of Mon2 monocyte-platelet aggregates on human coronary artery disease // *European Journal of Clinical Investigation*. — 2018. Vol. 48, № 5. — P. e12911. DOI: 10.nm/eci.12911.
4. Cosmi L., Santarlasci V., Maggi L., Liotta F., Annunziato F. Th17 plasticity: pathophysiology and treatment of chronic inflammatory disorders // *Curr Opin Pharmacol*. — 2014. — Vol. 14. — P. 12-6. DOI: 10.1016/j.coph.2014.06.004.
5. Filatova A.Yu. Peculiarities of cellular immunity in atherosclerosis. *Russ J Cardiol*. — 2021. -Vol. 26, № S7. — P. 24.
6. Filatova A.Yu., Afanasieva O.I., Arefieva T.I., Klesareva E.A., Radyukhina N.V., Tyurina A.V., Provatorov S.I., Potekhina A.V., Ezhov M.V., Pokrovsky S.N. Association of elevated lipoprotein(a) level and monocyte subsets with the severity of coronary atherosclerosis // *European Heart Journal*. — 2021. — Vol. 42, Issue Supplement. — P.1086. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab724.1086.

7. Filatova A.Yu., Arefieva T.I., Afanasieva O.I., Ruleva N.Y., Potekhina A.V., Provatorov S.I., Pokrovsky S.N. Association of elevated lipoprotein(a) level with expansion of non-classical monocytes // *Atherosclerosis*. — 2021. — Vol. 33. — P. e114. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.335.
8. Filatova A.Yu., Kuznetsova G.V., Shchinova A.M., Osokina A.K., Potekhina A.V., Ruleva N.Yu., Radukhina N.V., Noeva E.A., Provatorov S.I., Arefieva T.I., Martynyuk T.V. Influence of short-term intensive atorvastatin therapy on lymphocyte and monocyte subpopulations and CCR2, CCR5, CX3CR1 and TLR4 expression in blood of patients with stable angina // *Atherosclerosis*. -2017. — Vol. 263 — P. e112-e113. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.360.
9. Filatova A.Yu., Potekhina A.V., Arefieva T.I. Age-associated characteristics of CD4+ T-cell composition in patients with atherosclerosis // *Immuno*. — 2021. — Vol. 1, № 3. — P. 277-284. DOI: 10.3390/immuno1030019.
10. Filatova A., Potekhina A., Pylaeva E., Osokina A., Ruleva N., Pogorelova O., Tripoten M., Noeva E., Balakhonova T., Masenko V., Arefieva T. The severity of internal carotid artery stenosis is associated with the circulating Th17 level // *Heliyon*. — 2020. — Vol. 6, № 5. — P. e03856. DOI: 10.1016/j.heliyon. 2020.e03856.
11. Filatova A.Y., Potekhina A.V., Radyukhina N.V., Ruleva N.Y., Arefieva T.I. Age-related peculiarities of the immune system in atherosclerosis // *European Journal of Immunology*. — 2021. Vol. 51, Suppl.1. — P. 145. DOI: 10.1002/eji.202170200.
12. Filatova A.Yu., Potekhina A.V., Radyukhina N.V., Ruleva N.Yu., Arefieva T.I. Aging is accompanied by a decrease in the number of naive Tregs // *European Journal of Preventive Cardiology*. — 2021. — Vol. 28, Suppl. 1. — P. i442. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab061.452.
13. Filatova A.Y., Potekhina A.V., Radyukhina N.V., Ruleva N.Y., Arefieva T.I. Age peculiarities of CD4+ T cell immunity in patients with atherosclerosis // *Atherosclerosis*. — 2021. — Vol. 331. — P. e74. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.216.
14. Filatova A.Y., Potekhina A.V., Radyukhina N.V., Ruleva N.Y., Provatorov S.I., Arefieva T.I. Circulating monocyte populations in patient with coronary atherosclerosis // *Future cardiology*. -2022. — Vol. 18, № 6. — P. 455-460. DOI: 10.2217/fca-2021-0042.
15. Filatova A.Yu., Potekhina A.V., Radyukhina N.V., Ruleva N.Y., Provatorov S.I., Arefieva T.I. Blood monocyte populations in coronary atherosclerosis // *Atherosclerosis*. — 2021. — Vol. 331. — P. e75. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.217.
16. Filatova A.Yu., Potekhina A.V., Radukhina N.V., Ruleva N.Yu., Sherstyuk E., Noeva E.A., Provatorov S.I., Arefieva T.I. Immunomodulating properties of atorvastatin and rosuvastatin // *Atherosclerosis*. — 2019. — Vol. 287, № 5. — P. e202-e203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.616.
17. Filatova A.Yu., Pylaeva E.A., Osokina A.K., Potekhina A.V., Tripoten M.I., Pogorelova O.A., Balakhonova T.V., Noeva E.A., Ruleva N.Yu., Arefieva T.I. The degree of stenosis of internal carotid artery is associated with circulating T-helpers 17 level // *European Journal of Preventive Cardiology*. — 2020. — Vol. 27, № 1 (online supplement). — P. S118.
18. Filatova A.Yu., Pylaeva E.A., Potekhina A.V., Osokina A.K., Noeva E.A., Klesareva E.A., Tripoten M.I., Pogorelova O.A., Balakhonova T.V., Afanasieva O.I., Arefieva T.I. The increased blood Th17 frequencies may contribute to carotid atherosclerosis progression // *22nd Annual Scandinavian Atherosclerosis Conference / Copenhagen (2016)* — P.75.
19. Filatova A.Yu., Pylaeva E.A., Potekhina A.V., Ruleva N.Yu., Klesareva E.A., Radukhina N. V., Masenko V.P., Shchinova A.M., Noeva E.A., Provatorov S.I., Afanasieva O.I., Arefieva T.I. Low content of IL-10-producing CD4+ T-lymphocytes in the blood as a risk factor for the progression of coronary atherosclerosis // *Bulletin of experimental biology*

- and medicine. — 2019. — Vol. 166, № 3. — P. 330-332. DOI: 10.1007/s10517-019-04344-z.
20. Filatova A.Yu., Shchinova A.M., Pylaeva E.A., Potekhina A.V., Osokina A.K., Noeva E.A., Klesareva E.A., Tripoten M.I., Pogorelova O.A., Balakhonova T.V., Afanasieva O. I., Arefieva T.I. Increased frequencies of circulating T-helpers 17 and diminished regulatory T-cells to T-helpers 17 ratio predict carotid atherosclerosis progression // *Atherosclerosis*. — 2016. — Vol. 252. — P.e178-e179. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.836.
 21. Filatova A.Y., Tyurina A.V., Afanasieva O.I., Ruleva N.Y., Klesareva E.A., Ezhov M.V., Arefieva T.I. The frequencies of INF γ -producing T-helpers 17 and Lp(a) concentration in blood in patients with atherosclerosis // *Atherosclerosis*. — 2022. — Vol. 355 — P. 17. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.277.
 22. Foks A.C., Lichtman A.H., Kuiper J. «Treating atherosclerosis with regulatory T cells» // *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. — 2015. — Vol. 35, № 2. — P. 280-287. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303568.
 23. George J., Schwartzberg S., Medvedovsky D., Jonas M., Charach G., Afek A., Shamiss A. Regulatory T cells and IL-10 levels are reduced in patients with vulnerable coronary plaques // *Atherosclerosis*. — 2012. — Vol. 222, № 2. — P. 519-523. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.016.
 24. Geovanni G.R., Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates // *Clin Sci (Lond)*. — 2018. — Vol. 132, № 12. — P. 1243-1252. DOI: 10.1042/CS20180306.
 25. Gistera A., Hansson G.K. The immunology of atherosclerosis // *Nat Rev Nephrol*. — 2017. — Vol. 13, № 6. — P. 368-380. DOI: 10.1038/nrneph.2017.51.
 26. Hedrick C.C. Lymphocytes in atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2015. — Vol. 35, № 2. — P. 253-257. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.305144.
 27. Kamali A.N., Noorbakhch S.M., Hamedifar H., Jadidi-Niaragh F., Yazdani R., Bautista J.M., Azizi G. A role for Th1-like Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disorders. *Mol Immunol* // 2019. — Vol. 105. — P. 107-115. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.11.015.
 28. Kuan R., Agrawal D.K., Thankam F.G. Treg cells in atherosclerosis // *Mol Biol Rep*. — 2021. — Vol. 48, № 5. — P. 4897-4910. DOI: 10.1007/s11033-021-06483-x.
 29. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis // *Nature*. — 2021. — Vol. 592, № 7855. — P. 524-533. DOI: 10.1038/s41586-021-03392-8.
 30. Moser T., Akgun K., Proschmann U. et al. The role of Th17 cells in multiple sclerosis: therapeutic implications // *Autoimmun Rev*. — 2020. — Vol. 19. — P. 102647. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102647.
 31. Olivieri F., Albertini M.C., Orciani A., Ceka A., Cricca M., Procopio A.D., Bonafe M. DNA damage response (DDR) and senescence: shuttled inflamma-miRNAs on the stage of inflamm-aging // *Oncotarget*. — 2015. — Vol. 6, № 34. — P. 35509-35521. DOI: 10.18632/oncotarget.5899.
 32. Osokina A.K., Filatova A.Yu., Pylaeva E.A., Potekhina A.V., Tripoten M.I., Pogorelova O. A., Balakhonova T.V., Noeva E.A., Arefieva T.I. Peculiarities of T-cell immunity in carotid atherosclerosis // 22nd Annual Scandinavian Atherosclerosis Conference / Copenhagen (2016) — 2016. — P. 68.
 33. Potekhina A.V., Pylaeva E.A., Provatorov S.I., Ruleva N.Yu., Masenko V.P., Noeva E.A., Krasnikova T.L., Arefieva T.I. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis // *Atherosclerosis*. — 2015. — Vol. 238, № 1. — P. 17-21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.088.

34. Pylaeva E.A., Potekhina A.V., Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Balakhonova T.V., Filatova A.Yu., Klesareva E.A., Afanasieva O.I., Noeva E.A., Arefieva T.I. Opposite changes of regulatory T cell blood content may differentially contribute to atherosclerosis or lymphoproliferative disorders // *Oncoreview*. — 2016. — Vol. 6, № 1. — P. A29-A36.
35. Radyukhina N.V., Ruleva N.Yu., Filatova A.Yu., Arefieva T.I. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (statins) suppress human CD4+ T lymphocytes proliferation and motility in vitro // *Bulletin of experimental biology and medicine*. — 2021. — Vol. 172, № 2. — P. 137-142. DOI: 10.1007/s10517-021-05350-w.
36. Radyukhina N.V., Filatova A.Yu., Ruleva N.Y., Zubkova E.C., Arefieva T.I. Effects of statins in cultures of human CD4+ lymphocytes and macrophages // *FEBS Open Bio*. — 2021. — Vol. 11, № S1. — P. 296. DOI: 10.1002/2211-5463.13205.
37. Ruleva N.Y., Radyukhina N.V., Zubkova E.S., Filatova A.Y., Arefieva T.I. Statins suppress differentiation and reduce LPS/INF γ -induced cytokine production in culture of human monocyte macrophages // *Atherosclerosis*. — 2021. — Vol. 331. — P. e73. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.213.
38. Ruleva N.Yu., Radyukhina N.V., Zubkova E.S., Filatova A.Yu., Arefieva T.I. Inhibitors of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme a Reductase (Statins) Suppress Differentiation and Reduce LPS IFN γ -Induced Cytokine Production in Human Monocyte Macrophage Culture // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. — 2020. — Vol. 170, № 8. — P. 209-214. DOI: 10.1007/s10517-020-05042-x.
39. Saigusa R., Winkels H., Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis // *Nat Rev Cardiol*. — 2020. — Vol. 17. — P. 387-401. DOI: 10.1038/s41569-020-0352-5.
40. Soehnlein O., Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis — from experimental insights to the clinic // *Nat rev Drug Discov*. — 2021. — Vol. 20, № 8. — P. 589-610. DOI: 10.1038/s41573-021-00198-1.
41. Taleb S., Tedgui A., Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2015. — Vol. 35, № 2. — P. 258-264. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303567.
42. Thapa P., Farber D.L. The role of the thymus in the immune response // *Thoracic Surg Clin*. — 2019. — Vol. 29, № 2. — P. 123-131. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.12.001.
43. Weber C., Shantsila E., Hristov M., Caligiuri G., Guzik T., Heine G.H., Hofer I.E., Monaco C., Peter K., Rainger E., Siegbahn A., Steffens S., Wojta J., Lip G.Y. Role and analysis of monocyte subsets in cardiovascular disease // Joint consensus document of the European Society of Cardiology (ESC) Working Groups «Atherosclerosis & Vascular Biology» and «Thrombosis». *Thrombosis and Haemostasis*. — 2016. — Vol. 116, № 4. — P. 626-637. DOI: 10.1160/TH16-02-0091.
44. Wigren M., Bjorkbacka H., Andersson L. et al. Low levels of circulating CD4+Foxp3+ T cells are associated with an increased risk for development of myocardial infarction but not for stroke // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2012. — Vol. 32, № 8. — P. 2000-4. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.251579.
45. Zanni F., Vescovini R., Biasini C., Fagnoni F., Zanlani L., Telera A., Rede P.D., Passeri G. Marked increase with age of type 1 cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8+ T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence // *Exp Gerontol*. — 2003. — Vol. 38, № 9. — P. 981-987. DOI: 10.1016/s0531-5565(03)00160-8.
46. Арефьева Т.И., Афанасьева О.И., Балахонова Т.В., Клесарева Е.А., Ноева Е.А., Осокина А.К., Погорелова О.А., Потехина А.В., Пылаева Е.А., Трипотень М.И., Филатова А.Ю. Патент РФ № 2636238, МПК G01N 33/577, опублик. 21.11.2017 г. Спо-

соб диагностики предрасположенности к прогрессированию атеросклероза сонных артерий у лиц с нормолипидемией по содержанию CD4+ Т-лимфоцитов периферической крови.

47. Кузнецова Г.В., Потехина А.В., Арефьева Т.И., Рулева Н.Ю., Филатова А.Ю., Щинова А.М., Осокина А.К., Ноева Е.А., Жарова Е.А., Проваторов С.И. Влияние аторвастатина на субпопуляционный состав Т-лимфоцитов крови у пациентов со стабильной стенокардией напряжения // Дислипидемии и атеросклероз. — 2016. — № 4 (25). — Р. 30-39.
48. Курбанов С.К., Филатова А.Ю., Арефьева Т.И., Ильина Л.Н., Власова Э.Е., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Циркулирующие регуляторные Т-клетки и субпопуляции моноцитов у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий. Тезисы в журнале Кардиологический вестник. 2020; Специальный выпуск: 9-10.
49. Курбанов С.К., Филатова А.Ю., Арефьева Т.И., Ильина Л.Н., Власова Э.Е., Ширяев А.А., Акчурин Р.С. Циркулирующие регуляторные Т-клетки и субпопуляционный состав моноцитов при диффузном поражении коронарных артерий. (Пилотное исследование) // Кардиологический вестник. — 2021. — № 3 (16). — Р. 28-32. DOI: 10.17116/Cardiobunetin20211603128.
50. Пылаева Е.А., Потехина А.В., Проваторов С.И., Балахонова Т.В., Масенко В.П., Ноева Е.А., Рулева Н.Ю., Филатова А.Ю., Осокина А.К., Афанасьева О.И., Красникова Т.Л., Арефьева Т.И. Эффекторные и регуляторные субпопуляции лимфоцитов крови при атеросклерозе коронарных и сонных артерий // Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием и 55 ежегодная сессия Российского кардиологического научно-производственного комплекса «Достижения современной кардиологии» / г. Москва (июнь 2014 г.). — 2014. — С. 62-63.
51. Рулева Н.Ю., Радюхина Н.В., Зубкова Е.С., Филатова А.Ю., Арефьева Т.И. Влияние статинов на дифференцировку, активацию и апоптоз макрофагов человека *in vitro* // Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше!» и 60-я сессия, посвященные 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России / Кардиологический вестник. г. Москва (сентябрь 2020 г.). — Кардиологический вестник. Специальный выпуск. — 2020. — С. 15.
52. Филатова А.Ю., Афанасьева О.И., Арефьева Т.И., Клесарева Е.А., Рулева Н.Ю., Афанасьева М.И., Тюрина А.В., Ежов М.В., Покровский С.Н. Гиперлипидемия(а) и изменение состава моноцитов крови при коронарном атеросклерозе // Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше!» и 61-я сессия, посвященные 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России / Кардиологический вестник. г. Москва (сентябрь 2021 г.). — Кардиологический вестник. — Т. 16, специальный выпуск. — 2021. — С. 45-46.
53. Филатова А.Ю., Афанасьева О.И., Арефьева Т.И., Клесарева Е.А., Тюрина А.В., Ежов М.В., Покровский С.Н. Концентрация липопротеида(а) и содержание ИНФу-продуцирующих Т-хелперов 17 (Тх17/1) в крови мужчин с преждевременной манифестацией ИБС в анамнезе // Российский кардиологический журнал. — 2022. — Т. 27, № 6. — С. 70-76. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5046.
54. Филатова А.Ю., Осокина А.К., Пылаева Е.А., Потехина А.В., Проваторов С.И., Арефьева Т.И., Ноева Е.А., Погорелова О.А., Трипотень М.И. Субпопуляционный состав CD4+ Т-лимфоцитов крови как фактор, способствующий прогрессированию атеросклероза сонных артерий // Всероссийская научно-практическая конференция и 56 ежегодная сессия Российского кардиологического научно-производственного

- комплекса «Кардиология 2016: итоги и перспективы» / г. Москва (июнь 2016 г.). — С. 41.
55. Филатова А.Ю., Потехина А.В., Радюхина Н.В., Рулева Н.Ю., Арефьева Т.И. Возрастные особенности показателей клеточного иммунитета у пациентов с атеросклерозом // Международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2020» / г. Москва (октябрь 2020 г.). — 2020. — С. 30-31.
56. Филатова А.Ю., Потехина А.В., Рулева Н.Ю., Радюхина Н.В., Арефьева Т.И. Влияние аторвастатина и розувастатина у пациентов с атеросклерозом на показатели клеточного иммунитета и на активацию лейкоцитов *in vitro* // Российский кардиологический журнал. — 2018. — Т. 23, № 8. — С. 59-64. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-59-64.
57. Филатова А.Ю., Пылаева Е.А., Потехина А.В., Осокина А.К., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Балахонова Т.В., Проваторов С.И., Ноева Е.А., Клесарева Е.А., Афанасьева О.И., Арефьева Т.И. Субпопуляционный состав CD4+ Т-лимфоцитов как фактор, способствующий прогрессированию атеросклероза сонных артерий // Кардиология. — 2017. — Т. 57, № 4. — С. 64-71. DOI: 10.18565/cardio.2017.4.64-71.
58. Филатова А.Ю., Пылаева Е.А., Потехина А.В., Рулева Н.Ю., Масенко В.П., Ноева Е.А., Проваторов С.И., Арефьева Т.И. Низкое содержание ИЛ-10-продуцирующих CD4+ Т-лимфоцитов в крови как фактор риска прогрессирования коронарного атеросклероза // VI международный образовательный форум «Российские дни сердца» / г. Санкт-Петербург (апрель 2018 г.). — 2018. — С. 150.
59. Филатова А.Ю., Радюхина Н.В., Рулева Н.Ю., Потехина А.В., Арефьева Т.И. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов и моноцитов при атеросклерозе: взаимосвязь с возрастом // Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше!» и 61-я сессия, посвященные 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России / Кардиологический вестник. г. Москва (сентябрь 2021 г.). — Кардиологический вестник. Т. 16, специальный выпуск. — 2021. — С. 45.
60. Филатова А.Ю., Радюхина Н.В., Рулева Н.Ю., Потехина А.В., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Щинова А.М., Ноева Е.А., Проваторов С.И., Клесарева Е.А., Афанасьева О.И., Арефьева Т.И. Иммунологические факторы прогрессирования атеросклероза и их коррекция с помощью статинов // Российский национальный конгресс кардиологов / г. Москва (сентябрь 2018 г.). — 2018. — С. 639.
61. Щинова А.М., Потехина А.В., Филатова А.Ю., Ноева Е.А., Осокина А.К., Гвоздева А.Д., Проваторов С.И., Овчинников А.Г., Арефьева Т.И. Особенности Т-клеточного иммунитета при атеросклерозе. Возможности в диагностике и лечении // Кардиологический вестник. — 2020. — Т. 15, № 1. — С. 14-19. DOI:10.36396/MS.2020.16.1.002.

ПОИСК НОВЫХ ПОДХОДОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НА МОДЕЛИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Организация: ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

Проектная команда: Хайруллин А.Е.¹, Гришин С.Н., Зиганшин А.У., Ефимова Д.В., Иванова Д.В.

1. Ассистент кафедры биохимии и КЛД

Аутизм, или расстройства аутистического спектра (РАС), является актуальной проблемой современной клинической медицины, социологии, психологии и иных сопряжённых с ними научных дисциплин [1]. Для аутизма типична полисистемность нарушений, причём неврологические изменения, как правило, сопровождаются соматическими, чаще всего затрагивающими кишечник, поджелудочную железу, нередко — лёгкие, тазовые органы, почки, надпочечники и другие органы в том числе опорно-двигательный аппарат [2-5]. Установлено, что нарушения в соматической сфере способны приводить к негативным изменениям функций центральной нервной системы и вызывать различные поведенческие и коммуникативные нарушения у пациентов с РАС [6]. Выявление спектра этих нарушений, а также изучение механизмов их развития и взаимосвязи — актуальная проблема, решение которой может иметь большое значение для установления факторов, влияющих на развитие РАС. Во многих исследованиях сообщают о высокой распространённости опорно-двигательных нарушений у аутичных людей [7]. Функциональное взаимодействие мускулатуры и центральной нервной системы обусловлено наличием различных связей и включает периферическую нервную, иммунную и нейроэндокринную системы.

Особое значение в мышечных нарушениях и патогенезе аутизма имеет изменение характера синаптической трансдукции, нейрональная сигнализация — сложный молекулярный акт передачи сигнала, происходящий в небольшом просвете между коммуницирующими клетками [5]. Доказано, что в неврологическом статусе здоровых детей и детей аутистов существуют ярко выраженные различия, а направленная индивидуальная коррекция зачастую ведёт к нормализации или существенному улучшению социально-коммуникативного поведения и других девиаций, типичных для детей с аутизмом [8]. Таким образом, нарушения в соматической сфере могут увеличивать тяжесть клинической картины аутизма, вызывая различные поведенческие и коммуникативные нарушения. Есть единичные экспериментальные и клинические свидетельства того, что в проявлениях РАС могут быть задействованы пуриновые рецепторы [9-11]. Исследования РАС в настоящее время преимущественно сфокусировано на оценке состояния центральной нервной системы пациентов и в меньшей степени — на функционирование периферических органов и тканей. Также обстоит дело и при моделировании РАС у животных. Проведенный нами анализ свидетельствует об отсутствии публикаций, описывающих вовлечение пуриновых рецепторов в изменения механической активности мышечных тканей животных с моделью РАС. В связи с этим целью настоящего проекта является оценка участия пуринорецепторов и пуринорецептор-опосредованных процессов в изменениях, происходящих в мышечных тканях крыс при моделировании РАС. Мы будем моделировать РАС введением вальпроевой кислоты беременным самкам крыс и исследовать состояние мышечных тканей потомства на разных сроках жизни. Объектами

исследования будут являться *m. soleus*, *m. EDL* и *m. diafragma* крыс. На первом этапе исследования будут проводиться фармакологическим методом оценки механической активности изолированных тканей. Будут оцениваться ответы мышечных тканей на воздействие агонистов и антагонистов пуринорецепторов, а также при стимуляции тканей электрическим полем. В последующем мы будем исследовать активность ферментов, метаболизирующих внеклеточные пуриновые нуклеотиды, а также будем определять подтипы P2-рецепторов, имеющих в исследуемых тканях животных с РАС. Полученные данные в ходе исследования позволят установить взаимосвязь нейробиологических механизмов при развитии нервно-психических и соматических нарушений, а это послужит основой для проведения комплексной терапии и реабилитации пациентов с РАС.

Целью настоящего проекта является установление наличия и оценка функциональной значимости различных подтипов P2X- и P2Y-рецепторов в «быстрых» и «медленных» скелетных мышцах крыс на модели аутизма.

В соответствии с целью поставлены следующие задачи:

1. Оценить механическую активность изолированных мышц (*m. soleus*, *m. EDL*, *m. diafragma*) крыс с моделью РАС в присутствии агонистов и антагонистов пуринорецепторов.
2. Изучить активность ферментов (эктоАТФаза, экто-нуклеотидаза), участвующих в метаболизме внеклеточных адениновых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ), в скелетных мышцах крыс с РАС.
3. Провести иммуногистологическую оценку распространенности подтипов P2-рецепторов в скелетных мышцах крыс с РАС.

Описание проблемы, на решение которой направлен проект: в настоящем проекте мы планируем проверить следующую научную гипотезу — при расстройстве аутистического спектра (РАС) происходят нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и ПНС, которые обусловлены, в том числе, измененным функциональным состоянием пуриновых рецепторов. Если наша гипотеза подтвердится, то это может открыть новое направление поиска лекарственных препаратов пуринергического механизма действия, применяемых для коррекции нарушений со стороны мышечной системы при РАС.

Исследование поведенческих реакций и нарушения со стороны центральной нервной системы широко изучаются у крыс с моделью РАС [12]. Однако, до настоящего времени отсутствуют сведения о характере изменений в механической активности мышечного аппарата экспериментальных животных с моделью РАС и вовлеченности в них пуриновых рецепторов. Результаты этого проекта позволят определить характер и глубину изменений, происходящих в опорно-двигательном аппарате крыс с РАС. Это позволит очертить круг групп лекарственных препаратов, которые могут быть потенциально полезны для коррекции этих нарушений у пациентов с аутизмом. Эта проблематика нова для нашей научной лаборатории. До настоящего времени в нашей лаборатории мы изучали физиологическую и патофизиологическую роль P2-рецепторов в различных тканях человека и животных, но никогда не изучали эти процессы при моделировании каких-либо заболеваний у животных. Поскольку расстройство аутистического спектра является актуальной клинической задачей современной медицины, мы решили включиться и внести свою посильную лепту в комплексные исследования этого процесса.

ОПИСАНИЕ НАУЧНЫХ ПОДХОДОВ И МЕТОДОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПОСТАВЛЕННЫХ ЗАДАЧ

Моделирование PAC на крысах.

Вальпроевая кислота в высоких дозах блокирует ферменты, участвующие в деацетилировании гистоновых белков, что влияет на экспрессию определенных генов и, соответственно, модифицирует их функционирование. При введении беременным самкам у потомства лабораторных животных развивается фетальный вальпроатный синдром, который по своим проявлениям сходен с PAC (Zheng et al, 2019, doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.06.14). Для выработки у потомства фетального вальпроатного синдрома самкам крыс на 12-13 день беременности однократно подкожно в область холки вводят натриевую соль вальпроевой кислоты в дозе 500 мг/кг. Рожденных от такого воздействия крыс в возрасте 3, 6 и 9 месяцев используют для экспериментов. В качестве контроля используют крыс этого же возраста, рожденных от крыс, не подвергавшихся лекарственному воздействию.

Фармакологический метод исследования механической активности изолированных тканей. Крыс контрольной и опытных групп оглушают, декапителируют и обескровливают. Нервно-мышечные препараты *m. soleus*, *m. EDL*, *m. diafragma* выделяют и помещают в термостабируемый сосуд с раствором Кребса-Хенселейта ($37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) объемом 10 мл для регистрации механической активности. Один конец нервно-мышечного препарата жестко фиксируют, другой конец препарата с помощью шелковой нити прикрепляют к изометрическому датчику механической активности FSG-01 (Linton, Великобритания). Запись проводят на компьютере с помощью программы MP100WSW Data Acquisition System. Интерфейс программы разработан компанией Biopack (Великобритания). Регистрируют сокращения и расслабления мышечных тканей в присутствии агонистов и антагонистов пуриновых рецепторов (АТФ, альфа, бета-метилден-АТФ, 2-метилтио-АТФ, АДФ, аденозин, сурамин, PPADS, 8-сульфофенил-теофиллин и другие), а также холино- и адренорецепторов. Кроме того, механический ответ мышечных тканей будет регистрироваться при стимуляции электрическим полем прямоугольными импульсами частотой 0.1 Гц, длительностью 0.5 мс и напряжением 100 В. Все сократительные ответы вычисляют как процент от ответа ткани на KCl (240 mM), который добавляют в конце каждого эксперимента, принятого за 100%. Расслабление тканей оценивают в процентах от максимально возможного расслабления, принятого за 100%.

Анализ активности экто-ферментов, участвующих в метаболизме внеклеточных пуриновых нуклеотидов.

Активность экто-нуклеотидаз будет определяться, инкубируя биологический материал с субстратами реакций (АТФ, АДФ, АМФ, смесь АТФ и АДФ), с последующей оценкой содержания субстрата и его метаболитов в инкубате методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Реакция будет проведена при 37°C в буфере, содержащем 10 mM 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин-этансульфоновой кислоты (HEPES), 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂ и 10 mM глюкозы, pH 7.4. Кусочки тканей (2-3 мг) помещают в специальную 24-ячеистую пластину в 300 мкл буфера и дважды промывают в течение 15-20 мин при постоянном встряхивании для удаления частей поврежденных клеток. Затем промывной буфер удаляют, добавляют 250 мкл буфера, содержащего соответствующий субстрат в концентрации 300 мкМ, и инкубируют ткани в течение 10 мин при постоянном встряхивании. Реакцию останавливают добавлением 3% хлорной кислоты, после чего центрифугируют 10 мин при 3000 об/мин. Центрифугат замораживают и хранят в морозильнике при -20°C до проведения ВЭЖХ. Хроматографическая установка состоит

из инжектора, спаренного со спектрофотометром и аналогово-цифровым преобразователем (производство фирмы Perkin Elmer, США). Для разделения нуклеотидов используют колонку Spherisorb (Nichrom, Великобритания), длиной 25 см и внутренним диаметром 0.46 мм. Колонка промывается 24 ч мобильной фазой, состоящей из 0.2 М раствора KH_2PO_4 с добавлением 3% метанола, pH 6.0, скорость тока 0.2 мл в мин. Разделение нуклеотидов проводят при скорости тока 1.5 мл/мин, при длине волны 260 нм, при скорости записи 1 см/мин, объеме образца 20 мкл. Определение концентрации нуклеотидов проводят, сравнивая площади под пиками нуклеотидов с соответствующими площадями, получаемыми от стандартных растворов нуклеотидов. Активность фермента выражают в нмолях субстрата, разрушенных 1 мг сырой ткани за 1 минуту.

Иммунофлюоресцентный метод выявления P2-рецепторов.

Для оценки присутствия в тканях P2 рецепторов будет использован иммунофлюоресцентный метод исследования криостатных срезов. Сразу после забора исследуемая ткань тщательно промывают для удаления остатков крови и погружают в фиксирующий раствор (4% раствор параформальдегида в фосфатном буфере). После фиксации ткань замораживают в жидком азоте и из замороженных тканей готовят срезы толщиной 12 микрометров, используя криостатный микротом. Срезы наносят на желатинизированные предметные стекла, которые хранят в морозильной камере при -20°C до проведения иммуногистохимического анализа. Срезы инкубируют в течение 14-16 часов с первичными антителами против P2X1-7 и P2Y1-12 рецепторов (Roche Bioscience Polo Alto, США). В контроле срезы инкубируют с 10% раствором нормальной лошадиной сыворотки без каких-либо первичных антител. После отмывки избытка первичных антител, срезы инкубируют со вторичными антителами (Oregon Green, Jackson Immunoresearch Laboratories, США), конъюгированными с флюорохромом, дающим ярко зеленое свечение под флюоресцентным микроскопом. Микроскопирование срезов проводят, используя флюоресцентный микроскоп. Фотографирование производят при помощи цифрового фотоаппарата.

Решение перечисленных задач позволит провести комплексную оценку вовлеченности P2-рецептор опосредованных процессов в характерные для PAC изменения механической активности опорно-двигательно системы экспериментальных животных с моделью PAC.

Ожидаемые результаты научного исследования: При выполнении данного проекта мы планируем исследовать синаптическую P2-рецептор-опосредованную модуляцию в разных типах двигательных единиц крыс на модели аутизма. В нашей работе мы планируем исследовать, как аутизм влияет на мионевральную сигнализацию теплокровных и на пуринергическую модуляцию в частности. Мы получим возможные данные о измененном влиянии пуринов в разных по типу мионевральных образованиях крыс. Будет произведена оценка вовлеченности различных пре- и постсинаптических рецепторов АТФ в разные режимы функционирования «быстрых» и «медленных» двигательных единиц в норме и при расстройстве аутистического спектра (PAC). Мы ожидаем подтверждения гипотезы о гетерогенности экспрессии рецепторов АТФ в различных по типу двигательных единицах, учитывая разнонаправленность обнаруженных нами эффектов этого пурина в синапсах быстрых и медленных мышц крысы. Также нами ожидается разнородность по типу пре- и постсинаптических рецепторов АТФ. Полученные данные послужат предпосылкой для разработки будущих фармакологических средств нового типа — для адресной модуляции активности скелетной мышечной системы.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Antshel KM, Russo N. Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Curr Psychiatry Rep.* 2019 Mar 22;21(5):34. doi: 10.1007/s11920-019-1020-5.
2. Owens AP, Mathias CJ, Iodice V. Autonomic Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *Front Integr Neurosci.* 2021 Dec 30; 15:787037. doi: 10.3389/fnint.2021.787037.
3. Ming X, Patel R, Kang V, Chokroverty S, Julu PO. Respiratory and autonomic dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 2016 Feb;38(2):225-32. doi: 10.1016/j.braindev.2015.07.003.
4. Bricout VA, Pace M, Dumortier L, Favre-Juvin A, Guinot M. Autonomic Responses to Head-Up Tilt Test in Children with Autism Spectrum Disorders. *J Abnorm Child Psychol.* 2018 Jul;46(5):1121-1128. doi: 10.1007/s10802-017-0339-9.
5. Bharath R, Moodithaya SS, Bhat SU, Mirajkar AM, Shetty SB. Comparison of Physiological and Biochemical Autonomic Indices in Children with and without Autism Spectrum Disorders. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jul 7;55(7):346. doi: 10.3390/medicina55070346.
6. Cheshire WP. Highlights in clinical autonomic neuroscience: new insights into autonomic dysfunction in autism. *Auton Neurosci.* 2012 Nov 2;171(1-2):4-7. doi: 10.1016/j.autneu.2012.08.003.
7. Bell L, Wittkowski A, Hare DJ. Movement Disorders and Syndromic Autism: A Systematic Review. *J Autism Dev Disord.* 2019 Jan;49(1):54-67. doi: 10.1007/s10803-018-3658-y.
8. Schoen SA, Lane SJ, Mailloux Z, May-Benson T, Parham LD, Smith Roley S, Schaaf RC. A systematic review of ayres sensory integration intervention for children with autism. *Autism Res.* 2019 Jan;12(1):6-19. doi: 10.1002/aur.2046.
9. Hirsch M.M., Deckmann I., Santos-Terra J. et al. Effects of single-dose antipurinergic therapy on behavioral and molecular alterations in the valproic acid-induced animal model of autism. *Neuropharmacology.* 2020; 167: 107930 DOI:10.1016/j.neuropharm.2019.107930.
10. Horváth G., Otrókosi L., Beko K. et al. P2X7 Receptors Drive Poly(I:C) Induced Autism-like Behavior in Mice. *J. Neurosci.* 2019; 39 (13): 2542–2561. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1895-18.2019.
11. Naviaux R.K. Antipurinergic therapy for autism — An in-depth review. *Mitochondrion.* 2018; 43: 1–15. DOI: 10.1016/j.mito.2017.12.007.
12. Zheng et al, 2019, doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.06.14

УСТРАНЕНИЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ ПРОБЕЛОВ В ВОПРОСАХ РЕГУЛИРОВАНИЯ ОТНОШЕНИЙ В СФЕРЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Организация: ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Педагогический Университет»

Проектная команда: Хомякова М.А.

Занятие «черной трансплантологией» очень выгодный криминальный бизнес. Е. Рыжкова и Е. Сокол в научном исследовании «Наука и знание: конкурентный потенциал общества, науки и бизнеса в условиях глобального мира» проанализировали данные и составили приблизительный «прайс-лист» человеческих органов [1]:

- почка — около 100 тыс. долларов;
- печень — 160 тыс. долларов;
- сердце — 250 тыс. долларов;
- роговица глаза — от 4 тыс. долларов;
- фрагмент кишечника — около 69 тыс. долларов;
- легкое — 58 тыс. долларов;
- поджелудочная железа — 44 тыс. долларов;
- костный мозг — 23 тыс. долларов за грамм;
- кровь — от 25 до 400 долларов за литр.

Стоимость органов и тканей человека варьируется и зависит от физических, физиологических данных донора, а также от государства, где происходит купля-продажа биологического материала человека (в развивающихся странах их стоимость ниже).

Судебная практика Российской Федерации знает случаи, когда врачи обвинялись в убийстве, либо покушении на убийство пациента, с целью использовать его органы в трансплантологических целях. В частности, чтобы продать полученные преступным путем органы умершего и получить корыстную выгоду от данной сделки, следующей за убийством. Так в определении Верховного Суда РФ от 21.12.2006 по делу № 5-о06-179 описывается следующая попытка причинения смерти медиками пациенту с целью посмертного изъятия у него органов: «11 апреля 2003 года в городской клинической больнице <...> группой лиц по предварительному сговору создали условия для причинения смерти другому человеку в целях использования органов потерпевшего, а именно, провели мероприятия по подготовке к операции по изъятию почек, что влечет за собой смерть, у находящегося в состоянии комы в связи с черепно-мозговой травмой больного О., однако операция не началась по не зависящим от подсудимых обстоятельствам, их действия в 16 часов 20 минут были пресечены прибывшими работниками милиции и врачами госпиталя» [2].

О. Эльязов в своей работе «Новые тенденции в борьбе с международной преступностью» описывает «черную трансплантологию» в Косово, а В. Рыжов в статье «Направления сотрудничества стран — участников Европейского союза в противодействии криминальной трансплантологии» говорит о гражданине Израиля Борисе Уокере, который покупал для незаконной трансплантации органы у сирийских беженцев. Уокер осуществлял свою деятельность на территории упомянутого Косово, а также в Турции, Азербайджанской Республике и Шри-Ланке [3].

Т. Магомедов, М. Зейналов, В. Гаммаев в статье «Состояние, структура и динамика торговли людьми» отмечают высокий уровень латентности таких преступлений, поскольку зачастую эти деяния могут быть связаны с другими преступлениями, например, с похище-

нием людей. Об этом писал К. Волков, затронувший данный вопрос в 2011 г. в своей работе «Эксплуатация человека как уголовно-правовая категория» [4].

Парадокс российского законодательства: описанная в данном исследовании правовая коллизия показывает, что тому, кто знаком с правовыми нормами России, не составит труда найти человеческие органы и использовать их в качестве товара на рынке «черной трансплантологии». На взгляд автора, это противоречит основным положениям медицинского права Российской Федерации, соблюдение норм которого должны обеспечить сотрудники органов государственной власти [5]. Грань между законным и незаконным изъятием органов в современных реалиях очень тонка [6]. С аналогичной проблемой сталкиваются правоприменители в зарубежных странах, особо ярко это выражается в правовой системе государств бывшего Советского Союза. В 2001 году в результате аварии в Латвийской Республике погиб Эгилс Элбертс. Его мать и жена обнаружили, что у тела покойного изъяты некоторые внутренние органы. Согласно п. 18 Постановления ЕСПЧ по данному делу, «В ходе расследования следователи опросили специалистов в области уголовного права, а также в области, касающейся изъятия человеческих органов и тканей. В целом они пришли к выводу, что существовали две правовые системы для регулирования вопросов, связанных с изъятием человеческих органов и тканей: «информированное согласие» и «презумпция согласия». С одной стороны, руководитель отделения танатологии судебно-медицинского центра и эксперты судебно-медицинского центра считали, что на тот момент времени (то есть после вступления Закона в силу 1 января 1993 г.) в Латвийской Республике существовала система «презумпции согласия». По их мнению, система презумпции согласия означала, что «все, что не запрещено, то разрешено». С другой стороны, следователи полагали, что в статье 2 Закона дано четкое указание на то, что правовая система Латвийской Республики более тяготеет к концепции «информированного согласия», и, следовательно, изъятие было допустимо только в случае, когда оно (явно) было разрешено, то есть, когда было получено или согласие донора при его или ее жизни, или согласие родственников» [6]. По итогам дела ЕСПЧ постановил выплатить потерпевшей стороне 16 000 (шестнадцать тысяч) евро и компенсировать судебные издержки в виде 500 (пятьсот) евро.

Российское законодательство, регулирующее отношения в сфере трансплантации органов и тканей человека, по мнению автора, требует определенных реформ, поскольку презумпция на согласие изъятия органов (тканей) у умершего, закрепленная в ст. 8 Закона РФ от 22.12.1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (далее в тексте — ФЗ «О трансплантологии»), вызывает противоречивые чувства у ряда российских ученых [7], несмотря на позицию, высказанную Конституционным судом в Определении Конституционного Суда РФ от 04.12.2003 № 459-О «Об отказе в принятии к рассмотрению запроса Саратовского областного суда о проверке конституционности статьи 8 Закона Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека», согласно которой норма, закрепленная в ст. 8 рассматриваемого Закона является конституционной.

Данные положения не коррелируют с нормой, закрепленной в п. 1 ст. 5 Федерального закона от 12.01.1996 № 8-ФЗ (ред. от 19.12.2016) «О погребении и похоронном деле», закрепляющими необходимость волеизъявления умершего (в письменной или устной форме) о согласии или несогласии на изъятие органов и (или) тканей из его тела, что отрицает описываемую в предыдущем абзаце презумпцию.

Таким образом п. 1 ст. 5 ФЗ «О погребении и похоронном деле» и ст. 8 ФЗ «О трансплантации органов и (или) тканей человека» создают так называемую антиномии: имеют место быть несовместимые по отношению друг к другу высказывания об одном и том же объекте (согласие изъятия органов (тканей) у умершего), имеющие логически равноправное обоснование (две специальные нормы права федерального уровня), а их истинность или ложность

нельзя обосновать в рамках принятой теории (теории государства и права России). Отсюда следует, что презумпция и её отсутствие на согласие изъятия органов (тканей) у умершего, закрепленные в равных по силе нормативных актах, образуют своего рода амбивалентность (двойственность) в отечественном праве, поэтому данный вопрос следует рассмотреть наиболее тщательно. О данной коллизии говорят российские правоведы, занимая различные позиции по поводу возможности наличия презумпции в российском законодательстве, однако так или иначе они приходят к одному выводу: законодателю нужно четко разрешить проблему двойственности и прийти к одной позиции[8].

Аналогичная презумпция присутствует во французском праве[9]: п. 3 ст. L 1232-1 Кодекса здравоохранения Франции устанавливает: «изъятие органов может быть осуществлено у совершеннолетнего лица, если оно не заявило при жизни своего несогласия на такое изъятие», при этом п. 1 ст. L. 1232-2 говорит, что если умерший был несовершеннолетним (либо совершеннолетним, находящимся под опекой), то решение о трансплантации принимается с письменного разрешения каждого лица, наделенного родительскими или опекунами правами в отношении умершего. При этом несогласие (как в случае с совершеннолетними умершими, так и с теми, кто окончил жизненный путь до наступления восемнадцатого дня рождения) должно быть официально зафиксировано в виде регистрации в национальном автоматизированном реестре[10].

Учитывая низкий уровень правосознания в Российской Федерации, значительное количество людей, умерших на территории России, при жизни и не догадывались о презумпции на изъятие их биологического материала после смерти, поэтому и не заявляли о несогласии на подобные действия со стороны работников медицины.

На основании этого могут быть предложены следующие варианты совершенствования законодательства:

- исключить из текста ФЗ «О трансплантологии» презумпцию на согласие изъятия органов и/или тканей человека после его смерти, а Определение КС РФ от 04.12.2003 № 459-О признать утратившим силу;
- установить на законодательном уровне возможность официально зафиксировать несогласие на посмертное изъятие органов и тканей человека в виде регистрации в национальном автоматизированном реестре по аналогии с французским правом.

Второе предложение в некотором роде сходно с нормами, закрепленными в пп. 6 — 8 ст. 47 Федерального закона от 21.11.2011 № 323 — ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»:

- ч. 6 ст. 47 предусматривает, что совершеннолетний дееспособный гражданин может в устной форме в присутствии свидетелей или в письменной форме, заверенной руководителем медицинской организации либо нотариально, выразить свое волеизъявление о согласии или о несогласии на изъятие органов и тканей из своего тела после смерти для трансплантации (пересадки) в порядке, установленном законодательством Российской Федерации;
- ч. 7 ст. 8 гласит: в случае отсутствия волеизъявления совершеннолетнего дееспособного умершего право заявить о своем несогласии на изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) имеют супруг (супруга), а при его (ее) отсутствии — один из близких родственников (дети, родители, усыновленные, усыновители, родные братья и родные сестры, внуки, бабушка, дедушка);
- ч. 8 ст. 8 предусматривает случай, когда умерший был недееспособным по закону или суду. В этом случае изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) допускается на основании испрошенного согласия одного из родителей или иных представителей умершего.

Необходимо отметить, что указанные нормы права могут быть труднореализуемы на практике: человек может не обладать способностью изъясняться вербально и (или) письменно, не владеть русским или иным языком, который знает персонал медицинского учреждения, быть в бессознательном состоянии, не иметь родственников (опекунов, представителей) и т. д.

Необходимо отметить, что в 2016 году вступил в силу Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», ст. 8 которой в императивном порядке регулирует обязательную регистрацию этих самых биомедицинских клеточных продуктов, то есть процесс регистрации биологического материала человека в Российской Федерации законодательно предусмотрен. Вполне вероятно, в скором времени закон будет регулировать и регистрацию согласия (либо его отсутствия) человека на посмертное использование его органов в качестве трансплантационного материала на территории Российской Федерации.

Высказанные выше предложения, а также реализуемые на практике пп. 6 — 8 ст. 47 Федерального закона от 21.11.2011 № 323 — ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» помогут избавиться от коллизии в законодательстве, возникшей в российском праве благодаря действующим одновременно п. 1 ст. 5 ФЗ «О погребении и похоронном деле» и ст. 8 ФЗ «О трансплантации органов и (или) тканей человека», а также снизить уровень дискурса по вопросу законности презумпции на согласие изъятия органов (тканей) человека после его смерти.

Российскому законодательству необходима модернизация в сфере трансплантологии. Об этом еще в 2014 году сказала О. Романовская в своей работе «Перспективы реформирования законодательства в сфере трансплантологии»[11]. Несколько лет назад О. А. Романовская высказала надежду, что так называемый Закон о донорстве органов и тканей, разрешающий возникшие коллизии, будет принят в ближайшие сроки, однако и на сегодняшний день данный нормативный акт так и не увидел свет... Сейчас действует лишь Федеральный закон от 20.07.2012 № 125 — ФЗ «О донорстве крови и её компонентов», п. 2. ст. 2 которого, кстати, говорит, что донором крови является совершеннолетнее лицо, добровольно пришедшее в пункт сдачи крови, ни о какой презумпции согласия в данном случае речи не идет.

Подобные меры усовершенствования законодательства помогли бы снизить уровень так называемой «черной трансплантологии», товар для которой на территории Российской Федерации, как видно выше, достать не составляет никаких проблем.

Ст. 8 Закона РФ от 22.12.1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» четко регламентирует: изъятие органов (тканей) человека после его смерти возможно лишь в целях их последующей трансплантации реципиенту, поэтому, казалось бы, изъятые у трупа органы могут быть использованы лишь для благой цели, а именно — для донорства. Но и тут не всё так просто: на помощь злоумышленникам приходит ст. 22 Конвенции Совета Европы о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине, заключенная в г. Овьедо (Испания), которая регламентирует, что любая часть тела, которую изъяли в ходе вмешательства, может быть использована в целях, изначально отличающихся от тех, ради которых эта часть тела была изъята. Несмотря на то, что данный акт не был ратифицирован Российской Федерацией, но наша страна входит в Совет Европы, формально на эту норму можно опираться.

В свете вышеизложенного: так называемые «черные трансплантологи», в соответствии с презумпцией, описанной в тексте ранее, могут изъять после смерти человека его органы и ткани, формально обозначив, что делают это в благородных целях трансплантации, и,

опираясь на ст. 22 указанной Конвенции, далее использовать изъятый биологический материал в иных целях.

В статьях «Априори все мы доноры» А. Буркова[12] и «Законодательство в сфере трансплантологии: проблемы и перспективы развития» О. Романовской[13] описывается как раз такой случай: родители екатеринбурженки Алины Саблиной, погибшей в результате дорожно-транспортного происшествия в столице Российской Федерации, после перевозки тела дочери в родной Екатеринбург после проведенной экспертизы обнаружили, что из тела Алины после ее смерти в Москве было изъято семь органов, в то время как в акте изъятия у донора-трупа было зафиксировано, что было изъято только три органа. Вопрос о том, куда делось еще четыре, остается открытым, поскольку, опираясь на вышеуказанные презумпцию и Определения КС, врачи и сотрудники Министерства здравоохранения РФ, не дают четких ответов родителям Алины. В 2016 году Конституционный Суд РФ рассмотрел дело семьи Саблиных, но остался при своем мнении, вынеся Определение от 10.02.2016 № 224-О «Об отказе в принятии к рассмотрению жалобы граждан Бирюковой Татьяны Михайловны, Саблиной Елены Владимировны и Саблиной Нэлли Степановны на нарушение их конституционных прав статьей 8 Закона Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека»».

Мать и бабушка девушки готовы обратиться в Европейский Суд по правам человека[14], в практике которого уже были подобные прецеденты. Ниже представлены дела, рассмотренные ЕСПЧ по обращению граждан государств, ранее входивших в состав Союза Советских Социалистических Республик.

Заявительницей по первому делу является гражданка Латвийской Республики Светлана Петрова, сын которой — гражданин Латвийской Республики Олег Петров скончался в латвийской больнице в 2002 году от тяжких травм, полученных в результате ДТП. После смерти О. Петрова, врачи, опираясь на латвийское законодательство, где также как и в России, присутствует презумпция на посмертное изъятие органов и тканей, изъяти у трупа почки и селезенку для дальнейшей их трансплантации, при этом медицинские работники не заинтересовались у Светланы, согласна ли она на посмертную трансплантацию органов ее сына и оставлял ли он при своей жизни распоряжение на изъятие его органов (тканей) в трансплантационных целях. Спустя двенадцать лет после смерти сына, Светлана Петрова добилась судебного решения о компенсации за причиненные ее семье страдания: согласно Постановлению ЕСПЧ от 24.06.2014 «Дело «Петрова (Petrova) против Латвийской Республики» (жалоба № 4605/05)», в отношении Светланы были нарушены положения ст. 8 Конвенции о защите прав человека и основных свобод, заключенной в г. Риме 04.11.1950 г., в связи с чем Латвия обязана выплатить Светлане Петровой десять с половиной тысяч евро.

Заявительницей по второму делу является гражданка Латвийской Республики Дзинтра Элберте, муж которой также погиб в результате дорожно-транспортного происшествия в 2001 году, из его тела были изъятые ткани, которые были отправлены в Германию, где их переработали в биоимпланты. Как и в предыдущем примере, Европейский Суд по Правам Человека признал, что в отношении Элберте были нарушены положения всё той же ст. 8 упомянутой выше Конвенции, а Латвийская Республика обязана выплатить Элберте в качестве компенсации шестнадцать с половиной тысяч евро (Постановление ЕСПЧ от 13.01.2015 «Дело «Элберте (Elberte) против Латвийской Республики»» (жалоба № 61243/08)).

Подобная судебная практика позволяет надеяться на то, что родственники Алины Саблиной также в конечном итоге смогут получить компенсацию. Также анализ рассмотренных выше дел приводит к неутешительному для российского права выводу: несмотря на два указанных выше Определения Конституционного Суда РФ, статья 8 ФЗ «О трансплантологии» может быть признана нарушающей права человека.

По сей день не решен вопрос: куда делись органы умершей студентки Алины Саблиной? Путь трех из семи изъятых органов был зарегистрирован, однако остается загадкой, куда делись еще четыре? Они могли быть использованы для донорства, в культовых целях и даже в качестве основного блюда для обеда каннибала.

При этом действия по изъятию органов нельзя квалифицировать ни по одной статье действующего Уголовного Кодекса Российской Федерации (далее — УК РФ). Учитывая особенность предмета преступления (органы и ткани умершего человека), можно обратиться всего к двум составам, предусмотренных УК РФ:

- п. «м» ч. 2 ст. 105 УК РФ «Убийство, совершенное с целью использования органов (тканей) человека» применять нельзя, «пациент» уже мертв;
- по ст. 244 УК РФ («Надругательство над телами умерших и местами их захоронения») действия по изъятию органов у трупа для донорских целей также невозможно квалифицировать в силу действующего медицинского законодательства, описанного выше.

Однако даже если допустить мысль о том, что правоохранительные органы смогут доказать, что субъект совершил действия, которые можно квалифицировать как надругательство над телом умершего, привлечь виновного к ответственности по ст. 244 УК РФ, данные меры не будут иметь никакой превентивной силы на практике, поскольку максимальной санкцией за данное преступление является арест сроком до пяти лет, которое применить нельзя, поскольку арестных домов в России нет, а минимальное наказание — штраф до сорока тысяч рублей, выплатить его с учетом стоимости органов на рынке «черной трансплантологии» не составит никакого труда.

Поэтому необходимо ввести в российское уголовное законодательство ответственность в виде реального лишения свободы за незаконное изъятие органов (тканей) человека у живого или мертвого донора для незаконной трансплантологии.

Выводы неутешительны: если не будет реформы российского медицинского законодательства, если не будет предусмотрена уголовная ответственность за изъятие органов и тканей человека в преступных целях в виде реального лишения свободы, если позиция Конституционного Суда Российской Федерации будет противоречить позиции ЕСПЧ по данному вопросу, то наша страна останется легальным поставщиком для рынка «черной трансплантологии», с которым борется всё мировое сообщество.

Определенный научный интерес с точки зрения правовой науки и юридической техники вызывает уголовно-правовое наказание за куплю-продажу органов и тканей человека в системе российского права в целом.

Абзац 4 ст. 1 Закона Российской Федерации от 22.12.1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» говорит о том, что купля-продажа органов и тканей человека на территории Российской Федерации запрещена и влечет уголовную ответственность. Иначе говоря, данная норма с точки зрения теории права является бланкетной, поскольку отсылает к другому нормативно-правовому акту, а именно к Уголовному кодексу Российской Федерации[15].

В то же время действующее сегодня уголовное законодательство не устанавливает санкции за куплю-продажу органов и тканей человека. В УК РФ существует лишь одна статья, в диспозиции которой упоминается подобная сделка. Речь идет о п. «ж» ч. 2 ст. 127.1 УК РФ, то есть о торговле людьми в целях получения органов или тканей человека. Максимальная санкция, предусмотренная за данное деяние, составляет 10 лет лишения свободы, преступление, согласно ч. 4 ст. 15 УК РФ, является тяжким.

Данный состав квалифицированный, квалифицирующим признаком является цель — купля-продажа органов и тканей человека. Основным объектом состава этого преступления

является свобода потерпевшего, а его жизнь и здоровье играют роль факультативных объектов [16].

Наличие данного состава в российском законодательстве обоснованно многими факторами, которые находят свое отражение как в научной литературе, так и в законодательстве различных уровней. Конвенция о рабстве 1926 года, заключенная в Женеве, гарантирует каждому человеку право на свободу, а ст. 4 данного акта прямо запрещает куплю-продажу людей. Конвенция ратифицирована СССР в 1956 г., Российская Федерация является правопреемником Советского Союза, и данная конвенция актуальна для нашего государства.

И. Г. Тютюнник отмечает, что основным мотивом подобных преступлений является корысть. Ради выгоды человек готов продать человека, лишить его прав и свобод, гарантированных международным правом [17]. История показывает, что купля-продажа людей в целях использования их органов и тканей имеет место быть и в наше время, всплеск её зачастую приходится на военное время [18].

Однако при всей своей актуальности, п. «ж» ч. 2 ст. 127.1 УК РФ не охватывает полностью проблему купли-продажи органов и тканей человека, поскольку рассматривает только куплю-продажу человека с целью использования его органов и тканей. Как говорилось ранее, эта норма в уголовном законе России — единственная, которая подразумевает наказание за деяние, связанное одновременно и с договором купли-продажи, и с органами и тканями человека.

Возникает коллизия в российском праве: Закон «О трансплантации органов и (или) тканей человека» говорит об уголовной ответственности за куплю-продажу органов и тканей человека, однако по смыслу п. «ж» ч. 2 ст. 127.1 УК РФ понятно, что наказание устанавливается именно за торговлю людьми, пускай и имеющую своей целью использование органов и тканей потерпевшего, конкретно за куплю-продажу органов и тканей человека ответственности, в том числе и уголовной, в российском законодательстве нет.

При этом данный запрет так или иначе встречается в правовых нормах и в научных работах. Например, п. 4 ст. 2 Федерального закона от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе» в императивной форме запрещает рекламу органов и (или) тканей человека в качестве объектов купли-продажи.

В доктрине данная проблема рассматривается весьма деликатно. Так А. А. Пестрикова говорит об общем принципе запрета на продажу органов и тканей человека [19], однако не указано, где конкретно установлен этот запрет и какая следует санкция за его нарушение. Е. А. Капитонова, О. В. Романовская и Г. Б. Романовский в своей монографии 2016 года «Правовое регулирование трансплантологии» приводят мысль о том, что закон использует ограничительную формулу, устанавливая запрет на куплю-продажу органов и (или) тканей человека [20].

С. А. Дронова в своей работе «Защита прав и достоинства человека при донорстве органов и их трансплантации: сравнительно-правовой подход» также упоминает тот факт, что за куплю-продажу органов и тканей человека на территории Российской Федерации предусмотрена уголовная ответственность [21]. Скорее всего, при написании упомянутой научной статьи автор опиралась именно на медицинское законодательство РФ, поскольку в уголовном законе санкции за указанные деяния отсутствуют.

Интересна, на наш взгляд, ситуация с донорством крови. Поскольку кровь является тканью организма, то на неё также распространяется запрет о купле-продаже под страхом уголовной ответственности, которой де-факто нет. Следует отметить правовую коллизию: несмотря на то, что Закон «О трансплантации» говорит о том, что его положения не распространяются на кровь, и теоретически по российскому законодательству её можно покупать и продавать без правовых последствий, то международное право таких исключений не дела-

ет. В самом ФЗ «О донорстве крови и её компонентов» неоднократно делался акцент на том, что сдача крови безвозмездная. Отсюда можно сделать вывод, что всё же кровь не может являться предметом договора купли-продажи, согласно российскому праву.

Донор добровольно передает кровь медицинскому учреждению и получает денежную компенсацию. Формально соблюдены положения ст. 454 Гражданского кодекса Российской Федерации, и передачу крови за деньги можно воспринять как куплю-продажу биологической жидкости (жидкой ткани). Однако с точки зрения закона описанные выше действия не являются куплей-продажей крови.

Федеральный закон от 20.07.2012 № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов» говорит о том, что донорство крови само по себе безвозмездно (п. 10 ст. 2, п. 5 ст. 4 и т. д.), а для восстановления сил донору полагается бесплатное питание (ч.1 ст. 22), то есть уже отсутствует момент выплаты денежных средств от медицинского учреждения донору, ведь последний сдает кровь бескорыстно. И за этот благородный поступок государство предлагает ему бесплатную дотацию питания, которую ни в коем случае нельзя считать оплатой.

Также в п. 2 ст. 22 и пп. 5 п. 2 ст. 9 данного Закона сказано, что бесплатное питание нельзя заменить на денежную компенсацию, за исключением случаев, в которых возможна сдача крови и (или) ее компонентов за плату. Перечень этих случаев перечислен в Приказе Минздрава России от 17.12.2012 № 1069н «Об утверждении случаев, в которых возможна сдача крови и (или) ее компонентов за плату, а также размеров такой платы». Среди перечисленных исключений есть следующее: когда донор крови может быть допущен к сдаче методом афереза плазмы, тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов. Однако сдавать отдельные виды компонентов крови методом афереза может любой человек, допущенный к сдаче цельной крови (ч. 8 ст. 2 анализируемого Закона). Парадокс заключается в том, что под это исключение попадает каждый донор крови, и каждый донор крови может «в порядке исключения» получить денежную компенсацию вместо бесплатного питания.

Итак, правовой механизм донорства крови: потенциальный донор сдает первичный анализ, в случае, если его допускают до сдачи крови, он автоматически считается пригодным для сдачи не только цельной крови, но и её компонентов, а это значит, что он попадает под норму, установленную Приказом Минздрава № 1069н, и имеет право получить компенсацию не бесплатным питанием, а деньгами. В связи с этим упомянутый выше п. 2 ст. 22, гласящий о невозможности заменить бесплатное питание выплатой донору денежных средств по факту является мертвой нормой, однако он нужен для того, чтобы обмен донором крови на денежную компенсацию не выглядел как купля-продажа жидкой ткани человеческого организма (крови), поскольку запрет на эту сделку установлен законодательством о трансплантации органов и (или) тканей человека под угрозой уголовной ответственности, которая самим УК РФ не предусмотрена.

Следует обратить внимание на то, что п. 4 ст. 217 Налогового кодекса Российской Федерации гласит, что донорское вознаграждение освобождается от уплаты налогов (в Налоговом кодексе речь идет о крови, грудном молоке и иной помощи). Законодатель прямо говорит, что за донорство может быть установлено некоторое вознаграждение. Тогда имеет ли смысл в других нормативных актах федерального уровня говорить о безвозмездной сдаче донорского материала?

Дуалистичность ситуации заключается в том, что запрет на куплю-продажу органов и тканей в не уголовных законах есть, а ответственности за нарушение запрета нет. При этом человек может законно обменять свои органы и ткани на деньги, называя данную сделку не куплей-продажей, а безвозмездной передачей, получив при этом компенсацию.

Фактически абзац 4 ст. 1 Закона Российской Федерации от 22.12.1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека», говоря об уголовной ответственности, отсылает в никуда, к несуществующей норме.

Если на территории Российской Федерации устроить продажу органов и тканей человека, и при этом ничья жизнь и здоровье не пострадают, то, несмотря на все запреты, реальной ответственности предприимчивый гражданин не понесет. Самое страшное наказание, которое ему может грозить — это арест до трех месяцев, предусмотренный ч. 1 ст. 244 УК РФ (надругательство над телами умерших и местами их захоронения), либо лишение свободы до 3-х лет, если состав будет квалифицированным. Например, если преступление совершено группой лиц. Наказание возможно лишь в том случае, когда будет установлено надругательство над телом умершего. Как видно из примера с донорством крови, чтобы совершить отчуждение от своего организма некоторых органов и (или) ткани, умирать совсем не обязательно.

Аспект правового регулирования органов и тканей человека, а также вопрос уголовной ответственности за использование их в качестве объекта гражданско-правовых сделок является актуальным не только для Российской Федерации, но и для ряда иных государств, среди которых страны постсоветского пространства, а также стран Европы и некоторых штатов США [22]. Нельзя не согласиться с мнением Т. А. Фабрики насчет того, что сегодня нет и быть не может единого для всех или большинства государств правового регулирования трансплантологии, а также сделок с органами и тканями человека, поскольку нет обязательных международных актов, четко регламентирующих данные отношения. Существуют лишь публичные высказывания представителей ВОЗ, которые, следует сказать, крайне негативно относятся к органам и тканям человека как к объектам гражданско-правовых сделок [23]. Данные высказывания носят оценочный и рекомендательный характер. Ораторы в своих высказываниях апеллируют терминами «мораль» и «нравственность», заявляя о том, что человеческий организм нельзя рассматривать как запчасть. Так ли уж аморально и безнравственно говорить о трансплантологии?

Донорство помогает сохранить жизни многих людей, и этой позиции придерживается Конституционный суд Российской Федерации. В Определении от 4 декабря 2003 г. № 459-О об отказе в принятии к рассмотрению запроса Саратовского областного суда о проверке конституционности статьи 8 Закона Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека» Конституционный Суд сказал о том, что трансплантация органов и тканей человека является средством спасения жизни и восстановления здоровья граждан, что соответствует общемировым принципам гуманности.

В связи с вышеизложенным возникает вопрос о целесообразности дальнейших дискуссий об уголовной ответственности за гражданско-правовые сделки с органами и (или) тканями человека. Целесообразно ли в медицинском законодательстве ссылаться на несуществующие нормы и строить сложные юридические конструкции, чтобы избежать мнимой ответственности?

Возможны два пути решения проблемы, каждый из которых требует юридико-технической работы, играющей важную роль в особенностях системного построения и структурной организации уголовного законодательства [23]. Первый путь предусматривает ответственность за куплю-продажу органов и тканей человека. Основываясь на общих положениях юридической герменевтики [24], логично предположить, что уголовно-правовая норма, на которую отсылает упомянутый Закон о трансплантации, должна содержать состав преступления, где объектом (основным, дополнительным, либо факультативным) будет здоровье или жизнь потерпевшего. Следует учитывать структуру действующего УК РФ, в связи с чем было бы логично разместить предлагаемую статью сразу после ст. 244 (надругательство

над телами умерших и местами их захоронения), тогда основным объектом будет являться общественная безопасность, а жизнь и здоровье — факультативным.

Подобным образом строится Уголовный кодекс Республики Казахстан (далее в тексте — УК РК). В данном кодифицированном акте присутствует ст. 315 «Незаконное изъятие органов и тканей трупа человека». Эта норма находится в главе 11 УК РК «Уголовные правонарушения против здоровья населения и нравственности», следуя за ст. 314 «Надругательство над телами умерших и местами их захоронения».

Следует отметить, что в диспозиции ст. 315 УК РК прямо сказано, что уголовно наказуемым является незаконное изъятие органов или тканей трупа человека для трансплантации или иного использования, а равно совершение сделок в отношении органов или тканей трупа человека. То есть, исходя из правил формальной логики, если живой человек захочет продать, подарить или иным способом передать часть своего организма, не нанеся себе при этом вреда и действуя добровольно, данная сделка не будет уголовно наказуемой. Сделки же с органами и тканями трупа в Республике Казахстан прямо запрещены уголовным законом и влекут за собой наказание в виде лишения свободы до трех лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет либо без такового (в случае, если состав обычный, т. е. предусмотрен ч. 1 ст. 315 УК РК), либо наказываются лишением свободы сроком от трех до шести лет лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет либо без такового (в случае, если состав квалифицированный, т. е. предусмотрен ч. 2 ст. 315 УК РК).

В Уголовном кодексе Республики Беларусь (далее в тексте — УК РБ) также можно увидеть подобную норму: ст. 348 «Незаконное изъятие органов или тканей у умершего донора». Как и в УК РК, данная норма идет следом за статьей, предусматривающей уголовное наказание за надругательство над трупом или могилой (ст. 347 УК РБ). В отличие от диспозиции ст. 315 УК РК, в аналогичной части ст. 348 УК РБ, уголовное наказание предусмотрено за незаконное изъятие органов или тканей у умершего донора, то есть при толковании данной нормы, правоприменитель может прийти к выводу о том, что речь идет о наказании лишь за незаконную трансплантологию, поскольку использован термин «донор». В случае расширенного толкования, подразумевая, что донорство может быть не только в трансплантологии, следует отметить, данную норму можно применить и в случае изъятия органов и тканей у умершего для целей, отличных от трансплантологии. Однако подобное толкование является спорным, поскольку оно может нарушить один из принципов уголовного процесса «не наказание невиновного». Квалифицированный состав в данном случае (ч. 2 ст. 348 УК РБ) говорит о незаконном изъятии органов или тканей умершего в корыстных целях.

На наш взгляд, статья 315 УК РК является более совершенной, чем ст. 348 УК РБ, поскольку содержит менее спорные с точки зрения юридической техники определения уголовно-наказуемого деяния.

Аналогично предлагается ввести подобную норму в уголовное законодательство Российской Федерации. На наш взгляд, расположение данной нормы должно быть именно в 24 главе Уголовного кодекса России, потому что как было выявлено ранее, при купле-продаже органов и (или) тканей человека жизнь и здоровье могут и не пострадать, в то время как общественный порядок (опираясь на мнение представителей ВОЗ) как раз подвергнется опасности. На случай, если купля-продажа органов и (или) тканей человека повлечет за собой по неосторожности вред жизни либо здоровью, а также будет совершена группой лиц, либо с применением насилия, либо лицом, имеющим медицинское образование, предлагается ввести квалифицированный состав. Наказание предлагается аналогичное тому, которое предусмотрено санкцией ст. 244 УК РФ, за исключением ареста до трех месяцев, поскольку

арестные дома в Российской Федерации отсутствуют, и данный вид наказания неисполним [25]. Учитывая, что в качестве квалифицированного состава предлагается исполнение того же деяния лицом, имеющим медицинское образование, необходимо также предусмотреть санкцию в виде лишения права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью.

При написании данной нормы следует, на наш взгляд, опираться на существующие положения ст. 315 УК РК, поскольку они содержат наиболее полное и точное определение уголовно-наказуемых деяний, связанных с незаконным изъятием органов или тканей у трупа в целях трансплантологии или иных целях.

Проект статьи: Незаконное использование органов и тканей человека

Использование органов и тканей человека, противоречащее законодательству Российской Федерации, повлекшее по неосторожности вред жизни или здоровью потерпевшего — наказываются штрафом в размере до сорока тысяч рублей или в размере заработной платы или иного дохода осужденного за период до трех месяцев, либо обязательными работами на срок до трехсот шестидесяти часов, либо исправительными работами на срок до одного года.

То же деяние, совершенное лицом, обладающим медицинским образованием — наказываются лишением права занимать определенные должности, а также ограничением свободы на срок до трех лет, либо принудительными работами на срок до пяти лет, либо лишением свободы на срок до пяти лет.

Существует и второй путь решения правовой коллизии. Не стоит и дальше говорить об установлении уголовной ответственности за куплю-продажу органов и тканей человека. Учитывая опыт других государств, таких как Турция, Иран, Индия [26], где подобные сделки не являются преступными, а также мнение Конституционного суда о том, что трансплантология помогает улучшить здоровье и спасти жизни людей (являющиеся в соответствии со ст. 2 Конституции России высшей ценностью). В упомянутом выше п. 4 ст. 127 Налогового кодекса Российской Федерации донорство названо помощью, коей оно и является в правовом сознании большинства россиян.

Исходя из вышеизложенного, вполне возможно не только отказаться от идеи криминализации подобных сделок, но и легализовать их, поскольку такие двусторонние договоры в той или иной форме становятся неотъемлемой реальностью нашей жизни. Органы, ткани и прочий биологический материал человеческого организма на протяжении всей истории человечества выступал объектом гражданско-правовых сделок. Купля-продажа отрезанных волос, сцеженного грудного молока и т. п. пользуется спросом и сегодня, а купля-продажа репродуктивных тканей в правовой доктрине зачастую называется обоснован [27]. Л. И. Кулицкая призывает признать тот факт, что органы, ткани и клетки человека реально стали объектами гражданского права [28].

При этом следует учитывать, что сделки с органами и (или) тканями человека не должны наносить вред здоровью донора, а регулирующее их законодательство может иметь лишь строго императивный характер. Ведь спасая жизнь одного человека (реципиента), необходимо не навредить жизни и здоровью другого (донора).

В случае, если легализация подобных сделок произойдет, не следует опасаться безнаказанности недобросовестных граждан, решивших из корыстных целей разобрать ближнего «на запчасти» и продать его. В УК РФ действуют нормы, предусматривающие ответственность за нанесение вреда здоровью различной степени тяжести потерпевшему. В данном случае речь будет идти о п. «ж» ч. 2 ст. 111 УК РФ, а именно о причинении тяжкого вреда здоровью человека в целях использования его органов и тканей. Будет применяться именно данная норма, поскольку в соответствии с п. а ч. 4 Постановления Правительства РФ от

17.08.2007 № 522 «Об утверждении Правил определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека», потеря какого-либо органа (а донорство и подразумевает потерю органа или ткани) является тяжким вредом для человеческого здоровья.

Как говорилось ранее, такие преступления совершаются зачастую из-за корысти [29], поэтому в случае признания законными гражданско-правовых сделок с органами и тканями человека, можно будет говорить об ответственности не только за преступления против жизни, либо здоровья, но и за экономические преступления, поскольку предметом в составе будет выступать вещь, легально имеющая определенную цену.

Представляется, что этот вариант решения указанной правовой коллизии является более простым в своем исполнении: надо лишь исключить из российских законов, начиная со статьи 1 Закона «О трансплантации органов и (или) тканей человека» утверждение, что купля-продажа органов и тканей человека в России влечет за собой уголовную ответственность (не предусмотренную, тем не менее, российским уголовным законодательством).

Что касается ст. 120 УК РФ «Принуждение к изъятию органов и тканей человека для трансплантации», то объектом данного состава преступления будут являться жизнь и здоровье человека. Двоякость формулировки диспозиции нормы заключается в том, что при данной формулировке жертвой может оказаться как донор, так и хирург, проводящий операцию по трансплантации [30]. Пленум Верховного Суда Российской Федерации не дает комментариев по толкованию данной нормы. Однако в случае, если потерпевшим будет являться хирург, проводящий данную операцию под принуждением субъекта, он может быть освобожден от уголовной ответственности согласно ст. 40 УК РФ. Поэтому предлагается внести изменения в диспозицию ч. 1 ст. 120 УК РФ и обозначить, что потерпевшим в данном случае будет являться именно донор: «принуждение лица к даче согласия на изъятие его органов и тканей».

Предметом данного преступления будут являться органы и ткани потерпевшего.

Объективная сторона выражена в форме деяния в виде принуждения потерпевшего к изъятию у него органов и тканей для трансплантации. Данная формулировка вызывает критику среди ученых, поскольку принуждение — достаточно широкое понятие, которое включает в себя элементы как физического, так и психологического насилия [31], наказание за которые предусмотрено другими уголовно-правовыми нормами. В частности, принуждение может охватывать такие понятия как нанесение побоев (ст. 116 УК РФ), истязание (ст. 117 УК РФ), умышленное причинение вреда здоровью различной степени тяжести и т. д.

При этом согласно тексту, п. «а» ст. 4 Постановление Правительства РФ от 17.08.2007 № 522 «Об утверждении Правил определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека», тяжким считается вред здоровью, в том числе в результате которого стала утрачена человеком органа. Соответственно, принуждение (которое может происходить в любой форме) будет являться

П. «ж» ч. 2 ст. 111 Уголовного кодекса Российской Федерации предусматривает наказание за тяжкий вред здоровью в целях использования органов или тканей потерпевшего, в том числе в целях трансплантации.

Субъект в ст. 120 — физические вменяемое лицо, достигшее шестнадцатилетнего возраста.

Субъективная сторона выражается в форме умысла.

В названии нормы четко прописана цель противоправного деяния — изъятие органов и тканей потерпевшего для трансплантации. Данная цель является квалифицирующим признаком данной статьи. Если, согласно тексту закона, принуждать человека к изъятию у него органов и тканей для культовых целей или для упомянутого выше каннибализма, то уголовная ответственность за такие деяния не наступит.

Анализ данной нормы показывает, что фактически все элементы состава дублируют элементы п. «ж» ч. 2 ст. 111 УК РФ (за исключением разве что возраста субъекта, который в ст. 111 составляет 14 лет в соответствии с ч. 2 ст. 20 УК РФ). В литературе отмечается, что если применяется психологическое или физическое принуждение к изъятию органов и тканей человека, но конечная цель не была достигнута, то такие деяния можно считать незаконченным составом нанесения тяжкого вреда здоровью с целью использования органов и тканей потерпевшего [32], и квалифицировать такие деяния можно как п. «ж» ч. 2 ст. 111 УК РФ со ссылкой на соответствующую часть ст. 30 УК РФ.

Как показывает практика, в 2016, 2017, 2018, 2019, 2020 гг. не было осуждено ни одного человека по ч. 2 ст. 120 Уголовного кодекса Российской Федерации [33], в то время как в те же годы по ч. 2 ст. 111 УК РФ были осуждены 13 716, 12 450, 11 425, 10 326, 9 148 человек соответственно. Данная статистика свидетельствует о том, что на практике ст. 120 Уголовного кодекса Российской Федерации не применяется (в отличие от фактически дублирующего её п. «ж» ч. 2 ст. 111 УК РФ). В связи с этим можно поставить вопрос о целесообразности оставления в уголовном законодательстве данной нормы. Фактически, она является «мертвой», на практике не применяется ввиду того, что деяния, предусмотренные ей, можно квалифицировать по иной статье УК РФ, к которой реально прибегает законодатель.

12 октября 2007 года группа преступников похитила нескольких девушек. Согласно тексту судебных документов, «На основании показаний, осужденных Ч., С. и К., которые обоснованно признаны достоверными, судом установлено, что преступления, в которых принимал участие С., тщательно планировались, были подобраны транспорт, средства связи, подготовлено помещение, где удерживали похищенных девушек с целью получения за них выкупа.

На основании показаний потерпевших, их родителей судом признано доказанным, что в процессе похищения и удержания потерпевшим Л. и И. угрожали изъятием внутренних органов и тканей для дальнейшей их продажи и трансплантации, то есть применением насилия, опасного для жизни и здоровья [34]. Формально действия Ч., С. и К. могли бы быть квалифицированы по ст. 120 УК РФ: их деяния весьма похоже на принуждение, которое является физическим, либо психологическим насилием (в данном случае — психологическим) к изъятию органов и тканей потерпевших. Тем не менее, они были по п. «а» ч. 3 ст. 126 УК РФ (за каждое из двух преступлений) к 10 годам лишения свободы, по п. «а», «б» ч. 3 ст. 163 УК РФ (за каждое из двух преступлений) к 9 годам лишения свободы, по п. «а» ч. 4 ст. 158 УК РФ (за каждое из двух преступлений) к 6 годам лишения свободы, по ч. 3 ст. 222 УК РФ к 6 годам лишения свободы, по ч. 3 ст. 223 УК РФ к 6 годам лишения свободы.

На основании ч. 3 ст. 69 УК РФ по совокупности преступлений, путем частичного сложения наказаний окончательно назначено 14 лет лишения свободы в исправительной колонии строгого режима.

Деяния, предусмотренные ст. 120 УК РФ в данном случае, были охвачены иными статьями уголовного закона России.

Также в российской судебной практике есть случаи отказа от возбуждения уголовного дела по ст. 120 УК РФ в связи с наличием упомянутой презумпции согласия на изъятие органов и тканей человека в донорских целях. Примером служит дело, в соответствии с материалами которого родственники умершего подозревали врачей в принуждении к изъятию органов и тканей, однако преступность деяния не была доказана: сам умерший дать показания и подтвердить то, что его принуждали к донорству, не мог, а врачи настаивали на презумпции согласия в соответствии с трансплантационным законодательством [35].

Из-за сложности применения ст. 120 УК РФ, обвинения по ней выдвигаются, но в скором времени снимаются, поскольку доказать принуждение к изъятию органов и тканей человека на практике не представляется возможным в большинстве своем [36].

Исходя из вышеизложенного, предлагается исключить из Уголовного кодекса Российской Федерации ст. 120 УК РФ.

Подводя итоги, необходимо отметить, что презумпция на согласие о посмертном изъятии органов и тканей человека вызывает недовольство в обществе и является поводом для сообщения о преступлении, когда родственники покойного (иные близкие ему люди) обнаруживают, что у мертвеца были изъятые органы и ткани без получения на то согласия. Учитывая низкий уровень правосознания в Российской Федерации, значительное количество людей, умерших на территории России, при жизни и не догадывались о презумпции на изъятие их биологического материала после смерти, поэтому и не заявляли о несогласии на подобные действия со стороны работников медицины.

На основании этого могут быть предложены следующие варианты совершенствования законодательства:

- исключить из текста ФЗ «О трансплантологии» презумпцию на согласие изъятия органов и/или тканей человека после его смерти, а Определение КС РФ от 04.12.2003 № 459-О признать утратившим силу;
- установить на законодательном уровне возможность официально зафиксировать несогласие на посмертное изъятие органов и тканей человека в виде регистрации в национальном автоматизированном реестре по аналогии с французским правом.

Второе предложение в некотором роде сходно с нормами, закрепленными в пп. 6 — 8 ст. 47 Федерального закона от 21.11.2011 № 323 — ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»:

- ч. 6 ст. 47 предусматривает, что совершеннолетний дееспособный гражданин может в устной форме в присутствии свидетелей или в письменной форме, заверенной руководителем медицинской организации либо нотариально, выразить свое волеизъявление о согласии или о несогласии на изъятие органов и тканей из своего тела после смерти для трансплантации (пересадки) в порядке, установленном законодательством Российской Федерации;
- ч. 7 ст. 8 гласит: в случае отсутствия волеизъявления совершеннолетнего дееспособного умершего право заявить о своем несогласии на изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) имеют супруг (супруга), а при его (ее) отсутствии — один из близких родственников (дети, родители, усыновленные, усыновители, родные братья и родные сестры, внуки, бабушка, бабушка);
- ч. 8 ст. 8 предусматривает случай, когда умерший был недееспособным по закону или суду. В этом случае изъятие органов и тканей из тела умершего для трансплантации (пересадки) допускается на основании испрошенного согласия одного из родителей или иных представителей умершего.

Второй вопрос касается части наказания за куплю-продажу органов и тканей человека российское медицинское законодательство не коррелирует с уголовным. Нормативные правовые акты в сфере медицины говорят об уголовной ответственности за куплю-продажу органов и тканей человека, в то время как в самом УК РФ такой нормы нет. Предлагается два пути решения данной коллизии: ввести уголовную ответственность за куплю-продажу органов и тканей человека, как это сделано в уголовном законодательстве Республики Казахстан и Республики Беларусь, либо убрать из медицинского законодательства ссылку на то, что купля-продажа органов и тканей человека должна быть уголовно-наказуема (всё равно такой нормы в УК РФ сейчас нет). Отчуждение от человеческого организма органов

и тканей возможно без причинения вреда его здоровью, купля-продажа такого биологического материала вполне возможна. Если при этом будет причинен вред жизни или здоровью донора, то в УК РФ есть ряд статей, квалифицирующих такие деяния.

Ввиду того, что ст. 120 УК РФ фактически не применяется последние годы, а элементы её состава практически дублируют п. «м» ч. 2 ст. 111 УК РФ, предлагается исключить из уголовного законодательства ст. 120, чтобы не перегружать Уголовный кодекс и исключить конкуренцию двух этих норм.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Рыжкова Е.В., Сокол В. О. Черная трансплантология. Незаконное изъятие органов // Наука и знание: конкурентный потенциал общества, науки и бизнеса в условиях глобального мира: сб. ст. по итогам науч.-практ. конф. (Новороссийский филиал Московского гуманитарно-экономического университета 8 апреля 2016 года) /отв. ред. Т. А. Куткович. Ставрополь: Логос, 2016. С. 216-221.
2. Определение Верховного Суда РФ от 21.12.2006 по делу № 5-о06-179 // СПС «КонсультантПлюс».
3. Эльязов О. А. Новые тенденции в борьбе с международной преступностью. Nauka-Rastudent.ru. 2017. № 1. С. 68.
4. Магомедов Т.М.-С., Зейналов М.М., Гаммаев В.М. Состояние, структура и динамика торговли людьми // Юридический вестник ДГУ. 2015. Т. 15. № 3. С. 129-130.
5. Рыжкова Е.В., Сокол В. О. Черная трансплантология. Незаконное изъятие органов // Наука и знание: конкурентный потенциал общества, науки и бизнеса в условиях глобального мира: сб. ст. по итогам науч.-практ. конф. (Новороссийский филиал Московского гуманитарно-экономического университета 8 апреля 2016 года) /отв. ред. Т. А. Куткович. Ставрополь: Логос, 2016. С. 237.
6. Постановление ЕСПЧ от 13.01.2015 «Дело «Элберте (Elberte) против Латвийской Республики» (жалоба № 61243/08) // Прецеденты Европейского Суда по правам человека, 2015, № 3(15).
7. Капитонова Е.А., Романовская О.В., Романовский Г.Б. Правовое регулирование трансплантологии: монография. М.: Проспект, 2016. 144 с.
8. Судебная практика в современной правовой системе России: монография / Т.Я. Хабриева, В.В. Лазарев, А.В. Габов и др.; под ред. Т.Я. Хабриевой, В.В. Лазарева. М.: НОРМА, 2017. 432 с.
9. Бинэ Ж. Р. Презюмируемое согласие и выражение несогласия на посмертное изъятие органов во французском праве // Прецеденты Европейского суда по правам человека. 2017. № 9. С. 32-45.
10. Binet J.-R. Refus des prelevements d'organes post mortem: comment l'exprimer? // Juris-Classeur periodique, edition notariale. 2016. Etude 1307.
11. Романовская О.В. Перспективы реформирования законодательства в сфере трансплантологии // Реформы и право. 2014. № 1. С. 3-10.
12. Бурков А. Априори все мы доноры // ЭЖ-Юрист. 2014. № 47. С. 8.
13. Романовская О.В. Законодательство в сфере трансплантологии: проблемы и перспективы развития // Судья. 2016. № 11. С. 27- 32.
14. Романовская О.В. Законодательство в сфере трансплантологии: проблемы и перспективы развития // Судья. 2016. № 11. С. 27- 32.

15. Демин А. В., Кипарисов Ф.Г. Бланкетный и отсылочный способы формирования правовых норм: понятие, систематизация, проблематика // Юридическая наука и практика: Вестник Нижегородской академии МВД России. 2015. № 2 (30). С. 26.
16. Бриллиантов А. В., Иванова Я. Е. Уголовное право России в схемах и определениях: учебное пособие. М.: Проспект, 2018. С. 10.
17. Тютюнник И. Г. Корыстный мотив в структуре преступлений против свободы личности: уголовно-правовой и криминологический анализ. М.: Юстицинформ, 2017. 152 с.
18. Эльязов О. А. Новые тенденции в борьбе с международной преступностью // Nauka-Rastudent. ru. 2017. № 1. С. 68.
19. Пестрикова А. А. Международные стандарты правового регулирования биомедицинских клеточных продуктов // Медицинское право. 2018. № 3. С. 26 — 29.
20. Капитонова Е. А., Романовская О.В., Романовский Г.Б. Правовое регулирование трансплантологии: монография. М.: Проспект, 2016. 144 с.
21. Дронова С. А. Защита прав и достоинства человека при донорстве органов и их трансплантации: сравнительно-правовой подход // Конституционное и муниципальное право. 2018. № 4. С. 66 — 71.
22. Фабрика Т. А. Ответственность за незаконную трансплантацию человеческих органов и (или) тканей в зарубежном и российском законодательствах // Вестник Челябинского государственного университета. Серия: Право. 2005. № 1. С. 131-139.
23. Гришин Д. А. Вопросы законодательной и юридической техники закрепления норм уголовного закона в сфере освобождения от уголовной ответственности при деятельном раскаянии // Среднерусский вестник общественных наук. 2014. № 3. С. 151.
24. История и философия науки: Словарь-минимум / Сост. Ю. Г. Ершов. Екатеринбург: УрИ РАНХиГС, 2012. С. 7.
25. Лавриненко М. В., Минаков Г. Л. К вопросу о применении ареста как вида уголовного наказания в Российской Федерации // Евразийская юридическая конференция: сб. ст. по итогам науч.-практ. конф. (Пенза, 23 мая 2018 г.) / отв. редактор Г. Ю. Гуляев. Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение», 2018. С. 112-115.
26. Степанова Е.Н. Трансплантация органов человека: мировой опыт и Россия (гражданско-правовой аспект): Дис... канд. юрид. наук. М.: Московский университет Министерства Внутренних Дел России. 2004. 228 с.
27. Мызров С. Н., Нагорный В. А. К вопросу о вещно-правовом статусе органов и тканей человека: дифференцированный подход к разрешению проблемы // Медицинское право. 2014. № 3. С. 38-39.
28. Кулицкая Л. И. Правовой режим органов, тканей, клеток и тела человека после смерти лица, не оставившего завещания // Власть Закона. 2016. № 2. С. 96 — 106.
29. Тютюнник И. Г. Указ. соч.
30. Герасимова Е.В. Принуждение к изъятию органов или тканей человека // Lex russica. 2017. № 4. С. 203 — 208.
31. Тихонова С.С. Прижизненное и посмертное донорство в Российской Федерации: Вопросы уголовно-правового регулирования. СПб., 2002. С. 95-97.
32. Попова Ю. П. Уголовная ответственность за незаконную трансплантацию // Судья. 2020. № 2. С. 38 — 41.
33. Судебная статистика РФ: URL: <http://stat.xn----7sbqk8achja.xn--plai/stats/ug/t/14/s/17> (Дата обращения к ресурсу 28.03.2022).
34. Постановление Президиума Верховного Суда РФ от 11.11.2009 № 132-П09 // СПС «КонсультантПлюс».

35. Определение Московского городского суда от 30.03.2011 по делу № 33-9107 // СПС «КонсультантПлюс».
36. Постановление Северного флотского военного суда (Мурманская область) № 22-9/2019 22К-9/2019 от 15 февраля 2019 г. по делу № 22-9/2019 [Электронный ресурс]: <https://sudact.ru/>

РАЗРАБОТКА РАННЕГО АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ САРКОПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

**Организация: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России**

**Проектная команда: Хорошунова Е.А.¹, Самойлова Ю.Г.², Матвеева М.В.³,
Подчиненова Д.В.⁴**

1. Аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, врач-эндокринолог ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА» Северская клиническая больница – Медицинский центр №1

2. Руководитель центра клинических исследований, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, зав. кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

3. Доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней, кафедры ОВП и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, врач-эндокринолог ООО «Живой стиль», врач-диетолог Центра общественного здоровья и медицинской профилактики г.Томска

4. Специалист в области биоимпедансометрии, кандидат медицинских наук, доцент, врач-эндокринолог, диетолог, врач по медицинской профилактике Центра общественного здоровья и медицинской профилактики г.Томска

ВВЕДЕНИЕ

Количество людей пожилого возраста растёт с каждым годом, это связано с повышением качества оказания медицинской помощи, улучшением социально-экономических условий, а также изменением образа жизни. Средняя продолжительность жизни по данным Росстата в РФ за 2018 г. составила 72,7 лет, по Томской области 72,84 лет соответственно [1]. Согласно указу Президента РФ, этот показатель к 2030 г. планируется увеличить до 78 лет [2]. Исходя из этого, проблема повышения качества жизни, улучшения социального благополучия, сохранения здоровья и профилактики хронических неинфекционных заболеваний у людей пожилого возраста является актуальной. Разработка и внедрение проектов в данной области позволит расширить возможность участия пожилых людей в различных сферах общества и улучшить социально-экономическую ситуацию в стране.

Одним из состояний ухудшающим прогноз, качество жизни и повышающим травматизацию, инвалидизацию и смертность пациентов является саркопения. Это состояние, при котором происходит прогрессирующее снижение скелетно-мышечной мускулатуры, приводящее к снижению мышечной силы и функции [3].

Существует ряд причин, приводящих к этому состоянию, такие как гиподинамия, несбалансированное питание, возрастная дегенерация миоцитов, инсулинорезистентность, а также хроническое воспаление и оксидативный стресс [4].

Распространенность саркопении у лиц 60 — 70 лет составляет 5-13 %, а в группе старше 80 лет увеличивается до 50 %. В настоящее время количество больных в мире с саркопенией составляет 50 миллионов человек, по прогнозам через 40 лет этот показатель увеличится в 4 раза [5]. Согласно проведенным исследованиям, пресаркопении больше подвержены муж-

чины в возрасте от 60 лет, а женщины — после 80 лет [6]. Показатель распространенности саркопении меньше на 10-15 %, чем в России [7].

Эта категория больных часто сочетают коморбидную патологию: хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, неврологическая патология и др [8]. У пациентов с саркопеническим ожирением повышается риск развития артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, что усугубляет развитие кардиоваскулярной патологии и повышает риск смертности в данной группе пациентов [9].

В настоящее время не существует единого алгоритма диагностики и профилактики саркопении доступного при оказании первичной медико-санитарной помощи. Используется ряд диагностических методик, направленных на скрининг данной патологии такие как: функциональные тесты, тестовые опросники (SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls — сила, помощь при ходьбе, подъем со стула, подъем по лестнице и падения), оценка качества жизни с помощью опросников SarQoL и SF-36), антропометрия, кистевая динамометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), биоимпедансометрия, компьютерная томография, ультразвуковая диагностика, генетические исследования. Каждая из представленных методик имеет свои преимущества и недостатки.

С 2018 года набор диагностических критериев саркопении разделён на 4 этапа: Find-Assess Confirm-Severity (FACS). На первом этапе в качестве скрининга используется опросник SARC- F (S — сила, A- помощь, R- вставание, C — подъём, F- падение). Клинически значимым результатом считается ≥ 4 балла. Данный опросник был включён в ряд когортных исследований, таких как Национальное обследование здоровья и питания (NHANES) и Балтиморское продольное исследование старения (BLSA), где показал высокую эффективность в выявлении саркопении, а также прогнозировании неблагоприятных исходов. В настоящее время разрабатывается проект по внедрению SARC- A в рутинную клиническую практику на разных языках мира. [10].

Для измерения мышечной силы рекомендовано использовать кистевую динамометрию, которая является самым доступным и дешевым в клинической практике. В исследованиях отмечено, что показатели динамометрии имеют значимую корреляционную связь с силой мышц нижних конечностей и площадью поперечного сечения мышц голени, определённым по результатам компьютерной томографии [11].

Для оценки физического функционирования, используют небольшие тесты физической активности (Short Physical Performance Battery, SPPB). К ним относятся, тест затраченного времени на прохождение 4 метра, возможность больного удержать равновесие в течение 10 сек., пятикратное вставание со стула. Тесты непродолжительные по времени, не требуют дополнительных условий и подготовки, но имеют ограничения при таких состояниях, как деменция, нарушение равновесия, заболевания костно-суставной системы [5].

Для анализа композиционного состава тела и качественных характеристик мышечной ткани более информативными и достоверными считаются компьютерная и магнитно — резонансная томография. В результате этих исследований оценивается скелетно — мышечный индекс, кроме этого, визуализируется качественный состав скелетной мускулатуры, а также дополнительно количество соединительной ткани и степень жировой инфильтрации мышц [5]. Но эти методы дорогостоящие, требуют наличия специального оборудования и привлечения узких специалистов, а также обладают лучевой нагрузкой, поэтому малодоступны в рутинной клинической практике.

В качестве альтернативного метода оценки композиционного состава тела используется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) и биоимпедансометрия, кото-

рые позволяют точно оценить композиционный состав тела. Но достоверность результатов может отличаться у пациентов, имеющих большую массу скелетной мускулатуры, периферические отеки и лимфостаз [5]. У DXA и биоимпедансного анализа имеются преимущества для применения в амбулаторной практике: быстрое получение результата, низкая стоимость, лучевая нагрузка, возможность проведения обученным средним медицинским персоналом.

Из наиболее современных методов скрининговой диагностики можно отметить ультразвуковой: анализ кривой ROC при измерении толщины мышц ультразвуком показал значительную связь с саркопенией. Недостатком данной методики является то, что точность результата определяется субъективной оценкой специалиста, проводящего данное исследование, а также особенностями аппарат — зависимого проведения обследования.

Одним из изучаемых направлений в диагностике саркопении, является исследование генетических маркеров, согласно базам: DisGeNet об ассоциированных с саркопенией генах, и в Gene Ontology — о генах, участвующих в регуляции процессов атрофии (GO:0014737, GO:0014732, GO:0014736) и регенерации (GO:0014839) мышц, 69 генов могут рассматриваться в качестве генов-кандидатов саркопении [12]. Однако на экспрессию генов могут влиять множество факторов (возраст, гормональный фон, уровень физической нагрузки), поэтому данный метод диагностики должен оцениваться в совокупности с клиническими и диагностическими данными.

Кроме этого, в настоящее время остаётся открытой проблема создания панели биомаркеров, которая позволит диагностировать и лечить данное заболевание на стадии пресаркопении, увеличивая период активной жизни пожилых людей. У пожилых людей, имеющих хронические неинфекционные заболевания, в ряде исследований отмечалось повышение провоспалительных маркеров, таких как: С-реактивный белок, IL-1, IL-8, IL-6, трансформирующий фактор роста β (TGF- β), TNF- α , сывороточный амилоид А и другие [13,5].

Одним из биомаркеров старения является фактор роста фибробласта -21 (FGF21), который повышается при оксидативном стрессе в том числе и в миоцитах [14]. Таким образом, FGF21 может участвовать в метаболических изменениях, связанных с уменьшением мышечной массы и развитием пресаркопении.

Еще одним из изучаемых маркером в последнее время являются нитраты. Опубликовано множество статей, описывающих влияние данного маркера на сердечно-сосудистую систему, при этом крупных исследований о влиянии оксида азота на развития саркопении не проводилось. В недавнем исследовании установлено, что высокая экспрессия ингибитора синтазы оксида азота (iNOS) связана с высокой экспрессией цитокинового шторма [15]. Снижение оксида азота в мышцах способствует снижению кровотока в мышцах, что напрямую коррелирует с мышечной силой и физическим функционированием, соответственно может влиять на развитие саркопении [16].

Малоновый диальдегид представляет собой форму перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот. Данный маркер легко реагирует с белками, образуя широкий спектр внутри- и межмолекулярных ковалентных аддуктов. Эти продукты метаболизма постепенно накапливаются, приводя к клеточной дисфункции и повреждению тканей [17].

Инсулинорезистентность и повышение тканевых провоспалительных маркеров возможно являются ведущими предикторами развития саркопении, высокий уровень гликемии в крови и её вариабельность, приводят к перекисному окислению и дегенерации митохондрий миоцитов их разрушению и замене на адипоциты или соединительную ткань.

Выявление панели биомаркеров позволит диагностировать заболевание на доклинической стадии, когда задействованы только межклеточные взаимодействия. Воздействие

терапевтической точкой в данный период, позволит замедлить или прекратить процессы оксидативного стресса и уменьшения мышечной силы, препятствуя развитию саркопении.

Актуальность решения проблемы ранней диагностики саркопении на амбулаторном этапе с использованием специальных опросников в сочетании с оценкой данных композиционного состава тела с помощью биоимпедансометрии позволит выявить группу пациентом с высоким риском саркопении на доклиническом этапе и своевременно провести реабилитационные мероприятия.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель исследования: создание алгоритма прогнозирования вероятной саркопении в среднем возрасте по данным биоимпедансного анализа, параметров variability гликемии и метаболических маркеров.

Задачи:

1. Проанализировать распространенность саркопении в среднем и пожилом возрасте у лиц с нарушением углеводного обмена (ожирение, сахарный диабет 2 типа).
2. Определить факторы риска, ассоциированные с развитием саркопении у лиц среднего и пожилого возраста.
3. Определить показатели биоимпедансометрии, variability гликемии и антропометрических данных у лиц среднего и пожилого возраста с нарушением углеводного обмена.
4. Оценить метаболические маркеры у лиц среднего и пожилого возраста с нарушением углеводного обмена (инсулин, фактор роста фибробластов — 21, C-реактивный белок, оксид азота, малоновый диальдегид, ИЛ-6)
5. Сформировать шкалу риск — факторов, разработать модель диагностики потери мышечной массы в амбулаторно-поликлинической сети, для проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

Масштаб задачи определяется высоким показателем распространенности саркопении, а также ассоциированных заболеваний — ожирение и сахарный диабет 2-го типа.

Комплексность задачи определяется тем, что ее решение будет увеличивать качество жизни, а также её продолжительность. В рамках проекта планируется идентифицировать маркеры, которые позволят доклинически верифицировать вероятную саркопению и тем самым уменьшить распространенность и процессы старения в данной возрастной группе.

Дизайн исследования: исследование является наблюдательным, поперечным, одноцентровым, сплошным, сравнительным.

В исследование планируется включить 150 пациентов с нарушениями углеводного обмена мужского и женского пола с 50 до 85 лет, группу контроля — 90 человек контрольная группа, разделенная на две подгруппы: первая — без нарушений углеводного обмена и саркопении, вторая с нарушениями углеводного обмена без саркопении на момент Визита 1;

Критерии включения:

Тип пациента: амбулаторный;

Возраст: от 50 до 85 лет включительно на момент Визита 1;

Информированное согласие: все пациенты должны иметь возможность и желание дать письменное информированное согласие на участие в исследовании. Информированное согласие должно быть подписано до проведения любой из процедур, запланированных в рамках данного исследования.

Критерии исключения: тяжелые или нестабильные заболевания печени, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой (включая застойную сердечную недостаточность III/

IV класса по NYHA) и/или дыхательной систем, неврологические, психиатрические, гематологические, почечные, эндокринные, дерматологические заболевания, заболевания опорно-двигательной системы, злокачественные опухоли в стадии декомпенсации; злоупотребление алкоголем или наркотическими/лекарственными препаратами в анамнезе.

Место проведения исследования: кабинет медицинской профилактики.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (МЕРОПРИЯТИЯ НА ВИЗИТАХ)

1. Проведение объективного осмотра пациента, заполнение анкеты для оценки факторов риска саркопенического ожирения: возраст, образование, индекс массы тела (ИМТ), курение, приём лекарственных препаратов (витамина Д, глюкокортикоидов, менопаузальной гормональной терапии, тамоксифена), наличие в анамнезе (сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых катастроф, хронической болезни почек на стадии С3б-5, атрофического гастрита, хронического вирусного гепатита, хронической печеночной недостаточности, неалкогольной жировой болезни печени, нейромышечных заболеваний, некомпенсированного гипотиреоза или гипертиреоза, длительной иммобилизации более 3-х недель, онкологических заболеваний, ХОБЛ, хронической анемии, операции на желудке или кишечнике);
2. Измерение мышечной силы методом кистевой динамометрии (критерии снижения мышечной силы с помощью кистевой динамометрии признаны уменьшение силы сжатия кисти менее 27 кг у мужчин и менее 16 кг у женщин [5]);
3. Обследование с использованием функциональных проб по протоколу серии коротких тестов функциональности мышц (Short Physical Performance Battery): тест с оценкой скорости ходьбы на 4 метра, тест равновесия, тест пятикратного вставания со стула;
4. Проведение тестирования: заполнение опросника SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls — сила, помощь при ходьбе, подъем со стула, подъем по лестнице и падения);
5. Биоимпедансный анализ состава тела на аппарате Inbody с анализом аппендикулярной массы, висцерального жира и тощей массы;
6. Непрерывный мониторинг гликемии с применением системы мониторинга глюкозы (Free Style Libre) с оценкой гликемического индекса;
7. Проведение лабораторного исследования крови: оценка уровней фактор роста фибробластов — 21, ИЛ-6, С-реактивный белок, оксид азота, малоновый диальдегид;
8. Статистическая обработка полученных данных.

Научный задел (исследования, публикации, РИДы):

1. Iulia Samoilova, Olga Fedorova, Daria Podchinenova, Maria Matveeva, Natalya Nekrasova, Oxana Oleinik, Christina Maximova, Ekaterina Khoroshunova, Tatiana Milovanova. Characteristics of body composition in people over 50 years of age/ 11th International conference on frailty & sarcopenia research (ICFSR). — 2021.- P. 55- 56.
2. Международное сотрудничество с Personinfo — Jönköping University по изучению саркопении (Протокол многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «Предиктивная диагностика саркопении»)
3. Международное сотрудничество с Professor Olivier Bruyère Division of Public Health, Epidemiology and Health Economics University of Liège («Использование опросника SarQoL для ранней диагностики саркопении»).

4. Грант РФФИ на конкурс по проведению фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами» (региональный конкурс): «Ранняя диагностика саркопении на основе метаболического профиля», 22-25-00632 от 10.01.2022 г.
5. Грант ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в рамках конкурса научно-технологических проектов молодых учёных СибГМУ: «Разработка раннего алгоритма диагностики и профилактики саркопении у пациентов с нарушением углеводного обмена».
6. Международный медицинский Форум вузовская наука инноваций (диплом 1ст): «Формирование нейропластичности при сахарном диабете и ожирении»;
7. Международная научно-практическая конференция Неинфекционные заболевания и здоровье населения России (Москва 24-26 мая 2022 г), (тезисы) «Особенности предиктивной диагностики саркопении» (Профилактическая медицина 5, 2022, выпуск 2Р. 16)
8. Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике», 07-08 сентября 2022 г. Москва, (тезисы) «Особенности саркопении у пациентов с нарушением углеводного обмена в среднем возрасте» (https://rae-org.ru/sites/default/files/all/Events/2022/Conf_NCMU_DIABET_NDK22/DIA_CONF2022_NCMU.pdf)

Участие в European Congress of Endocrinology 2022 Милан, Италия 21 мая 2022- 24 мая 2022, (постерный доклад) «Diagnosis of sarcopenia using biomipedance analysis». DOI: 10.1530/endoabs.81.EP404

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проекта могут изменить представление о молекулярных и клеточных механизмах возрастной мышечной атрофии, что позволит диагностировать данное состояние до клинических проявлений. Результаты, полученные в исследовании, позволят создать программы для коррекции и профилактики саркопении, тем самым повысив качество жизни и её продолжительность, что является в настоящее время приоритетным направлением для Российской Федерации.

Вероятность успешного выполнения проекта и получения запланированных результатов связана:

- коллектив обладает достаточными компетенциями: есть опыт по совместному реализации проекта (Грант фонда содействия инновациям программы «УМНИК» «Когнитивная дисфункция у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 1 типа» договор №11896ГУ/2017 от 03 июля 2017 г. Руководитель — Ротканк М.А., научный руководитель — Самойлова Ю.Г., грант Президента МК-1902.2020.7 Формирование нейропластичности у пациентов с сахарным диабетом от 03 марта 2020г. (руководитель проекта — Матвеева М.В.), грант Фонда президентских грантов «Сибирь-регион здоровья» (договор №17-2-006747 от 22.11.2017г.) (руководитель Самойлова Ю.Г.),/14(021096) от 27.03.2020, грант Фонда президентских грантов «Сибирь-регион здоровья» (договор №17-2-006747 от 22.11.2017г., грант фонда содействия инновациям программы «УМНИК» «Разработка персонализированной диетотерапии на основании индивидуального мониторинга гликемии и состава тела» договор №12905ГУ/2018 от 08.02.2018г. (Подчиненова Д.В.)), коллектив основного состава работает в коллаборации с 2014 года., в рамках настоящего исследования на период октября 2021 г. набрано 1200 пациентов, все члены научного коллектива обуче-

ны проведению и анализу суточного мониторинга гликемии, имеется соглашение с международным центром по соответствующему протоколу г. Маастрихт).

- поддержкой государственных организаций : грант РФ на конкурс по проведению фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований малыми отдельными научными группами» (региональный конкурс): «Ранняя диагностика саркопении на основе метаболического профиля», 22-25-00632 от 10.01.2022 г., грант ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в рамках конкурса научно-технологических проектов молодых учёных СибГМУ: «Разработка раннего алгоритма диагностики и профилактики саркопении у пациентов с нарушением углеводного обмена»),
- наличием необходимой материально-технической базы: полностью обеспечены оборудованием для проведения биоимпедансометрии, динамометрии, системами непрерывного мониторинга глюкозы; обучен вспомогательный персонал — студенты, интерны, врачи, которые помогут осуществлять проект; подготовлены анкеты; налажено сотрудничество с «Центральной клинической диагностической лабораторией клиник СибГМУ»; имеется доступ к информационным базам данных (EastView Information Services «Эко-Вектор», eLIBRARY.RU, Медицинское информационное агентство (МИА), Национальная Электронная библиотека нэб.рф, Polpred.com, American Heart Association Journals, ScieceDirect, ClinicalKey, MEDLINE Complete EBSCO Publishing, Nature Publishing, Science, Scopus, SpringerLink Wiley Online Library, Web of Science).

В результате выполнения проекта:

- впервые будет проведено сплошное исследование пациентов старше 50 лет для поиска факторов риска и маркеров до клинической диагностики саркопении.
- впервые будет представлена взаимосвязь метаболических предикторов развития саркопении и данных биоимпедансометрии.
- впервые будет разработана шкала риск — факторов и алгоритм раннего скрининга снижения мышечной массы у людей в группе риска по реализации фенотипа саркопении с использованием биоимпедансометрии и метаболитов.

Область применения результатов, полученных в ходе реализации проекта: результаты могут быть применимы в кабинете медицинской профилактики, а также в области геронтологии.

Аналоги, конкурентные преимущества полученных результатов: разработка программы мер, направленной на создание условий, для здорового старения, поможет уменьшить затраты здравоохранения, на лечение данного заболевания, а также его осложнений.

Потенциальные потребители продукта: амбулаторная — поликлиническая сеть.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. URL: <https://rosinfostat.ru/prodolzhitelnost-zhizni/>
2. Российская Федерация. Указ «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года». URL: <https://rg.ru/documents/2020/07/22/ukaz-dok.html>
3. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., Boirie Y, Cederholm T., Landi F., Martin F.C., Michel J.P., Rolland Y., Schneider S.M., Topinková E., Vandewoude M., Zamboni M.; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis/ Cruz-Jentoft Alfonso J., et al. // Age Ageing. — 2010. — Vol. 39(4). — P. 412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034

4. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. Саркопения глазами эндокринолога/ Н.Г. Мокрышева, Ю.А. Крупинова, В.Л. Володичева, С.С. Мирная, Г.А. Мельниченко // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — №15(3). — С. 21-27. doi:10.14341/omet9792
5. Alfonso J Cruz-Jentoft, Gülistan Bahat, Jürgen Bauer, Yves Boirie, Olivier Bruyère, Tommy Cederholm, Cyrus Cooper, Francesco Landi, Yves Rolland, Avan Aihie Sayer, Stéphane M Schneider, Cornel C Sieber, Eva Topinkova, Maurits Vandewoude, Marjolein Visser, Mauro Zamboni, Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2, Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis/ J Cruz-Jentoft et al. // *Age and Ageing*. — 2019 Jan. — Vol. 48. — P. 16–31. doi:10.1093/ageing/afy169
6. Богат С.В. Распространенность саркопении у пациентов старших возрастных групп // *Геронтология*. — 2014. — № 3 (2). — С. 305-310
7. Bischoff-Ferrari H.A., Orav J.E., Kanis J.A., Rizzoli R., Schögl M., Staehelin H.B., Willett W.C., Dawson-Hughes B. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older/ H.A. Bischoff-Ferrari et al. // *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. — 2015. — Vol. 26(12). — P. 2793–2802.
8. Hiew C., Williams T., Hatton R., Narasimhan S., O'Connor S. et al. Influence of age on long-term outcome after emergent percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction/ C. Hiew et al.// *J. Invasive Cardiol*. — 2010. — Vol. 22. — P. 273–277.
9. Онучина Ю.С., Гурьева И.В. Взаимосвязь саркопении и сахарного диабета типа 2/ Ю.С. Онучина, И.В. Гурьева// *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 7. № 4. — С. 32–41. doi: 10.24411/2304-9529-2018-1400
10. Woo J., Leung J., Morley J.E. Defining sarcopenia in terms of incident adverse outcomes/ J. Woo et al.// *J Am Med Dir Assoc*. — 2015. — Vol. 16(3). — P. 247- 252. doi:10.1016/j.jamda.2014.11.013
11. Ling C.H.Y., Taekema D., de Craen A.J.M., Gussekloo J., Westendorp R.G., Maier A.B. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study/ C.H.Y. Ling et al.// *Can Med Assoc J*. — 2010. — Vol. 182(5). — P. 429-435. doi:10.1503/cmaj.09127
12. Кучер, А. Н. Молекулярно-генетические маркеры саркопении / А. Н. Кучер // *Молекулярная медицина*. — 2021. — Т. 19. — № 1. — С. 17-29. doi: 10.29296/24999490-2021-01-03
13. Yakabe M., Ogawa S., Akishita M., Clinical Manifestations and Pathophysiology of Sarcopenia/ M. Yakabe et al. // *RNA and Transcription*. — 2015. — Vol. 1(2):10. doi:10.11648/J.BS.20150102.11
14. Sanchis-Gomar F., Pareja-Galeano H., Santos-Lozano A., Garatachea N., Fiuza-Luces C., Venturini L., Ricevuti G., Lucia A., Emanuele E. A preliminary candidate approach identifies the combination of chemerin, fetuin-A, and fibroblast growth factors 19 and 21 as a potential biomarker panel of successful aging/ F. Sanchis-Gomar et al. // *Age (Dordr)*. — 2015 Jun. — Vol. 37(3).9776. doi: 10.1007/s11357-015-9776-y
15. Di Marco S., Mazroui R., Dallaire P., Chittur S., Tenenbaum S.A., Radzioch D., Marette A., Gallouzi I.-E. NF-kappa B-mediated MyoD decay during muscle wasting requires nitric oxide synthase mRNA stabilization, HuR protein, and nitric oxide release/ S. Di Marco et

-
- el. //Mol. Cell Biol. – 2005. — Vol.25. — P. 6533–6545. doi: 10.1128/MCB.25.15.6533-6545.2005
16. Coggan A.R., Racette S.B., Thies D., Peterson L.R., Stratford R.E. Jr. Simultaneous Pharmacokinetic Analysis of Nitrate and its Reduced Metabolite, Nitrite, Following Ingestion of Inorganic Nitrate in a Mixed Patient Population/ A.R. Coggan et al. // Pharm Res. — 2020 Nov 2. — Vol. 37(12). — P. 235. doi: 10.1007/s11095-020-02959-w
 17. Pareja-Galeano H., Sanchis-Gomar F., Pérez L.M., Emanuele E., Lucia A., Gálvez B.G., Gallardo M.E. iPSCs-based anti-aging therapies: Recent discoveries and future challenges/ H. Pareja-Galeano et al. // Ageing Research Reviews. — 2016. — Vol.27. — P. 37-41

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ВОЛН ТЕРАГЕРЦЕВОГО ДИАПАЗОНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Организация: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России

Проектная команда: Цымбал А.А.¹, Кондальская Ю.О.²

1. Аспирант кафедры патофизиологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

2. Доктор медицинских наук, доцент; профессор кафедры патофизиологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

За последние 16 лет общая заболеваемость населения РФ постоянно растет, что объясняется, с одной стороны, ростом доли пожилого населения и более эффективной выявляемостью заболеваний с помощью новых методов диагностики, с другой — ухудшение здоровья населения, неэффективностью системы профилактики и лечения, ухудшением экологической ситуации. С 1990-2014 гг. наибольшее число случаев заболеваний, приводящих к смерти — это заболевания системы кровообращения. Проблема является острой, однако российские врачи добились определенных успехов: снижение сердечно-сосудистой смертности за последние 5 лет на 20%. Наиболее впечатляющие результаты отмечены в лечении острого коронарного синдрома, посредством внедрения и повышения доступности высокотехнологичной медицинской помощи. Указом Президента РФ В.В. Путина от 07.05.2018 г. № 204 намечена новая национальная цель развития страны — обеспечить к 2024 году повышение ожидаемой продолжительности жизни в России до 78 лет (к 2030 году — до 80 лет).

Несомненно, увеличение продолжительности жизни, превалирование пожилого населения над работающим — «Серебряное цунами» или демографическое старение населения — закономерно приводит к полиморбидности пациентов. Статистика европейских аналитических агентств отмечает, что к 2030 году: в странах с высоким уровнем экономического развития средняя продолжительность жизни составит — 83 года, 30 % населения — это лица старше 60 лет; в развивающихся странах средняя продолжительность жизни — 75 лет, 20 % населения — это лица старше 60 лет. Согласно данным Barnett K. et al. (Lancet, 2012) имеется прямая зависимость количества заболеваний от возраста пациента: 50-60 лет — 4-6 заболеваний, 65-75 лет — 6-8 заболеваний, 80-85 лет — 8 и более заболеваний.

Накопление различных нозологий пациентом закономерно сопровождается активной фармакологической (лекарственной) нагрузкой, которая может быть обоснованной и не обоснованной. Полипрагмазией («drugs killers») — одновременное назначение большого количества лекарств, в том числе необоснованно. Полипрагмазия у лиц 60-69 лет встречается у 28,6%, в возрасте ≥80 лет у 51,8% (Walckiers D., Arch Public Health, 2015). В процессе старения у пациентов угнетается ферментативная активность печени, снижается клубочковая фильтрация, уменьшается содержание жидкости и мышечной массы, изменяется чувствительность рецепторов, снижается холинергическая передача, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Эти особенности организма могут приводить к изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, значительно повышая

частоту развития серьезных нежелательных лекарственных реакций и непрогнозируемых лекарственных взаимодействий.

В сложившейся ситуации целесообразно использовать комплементарные (немедикаментозные) методы лечения полиморбидного пациента. Инновационным и наиболее перспективным направлением в биофизике, радиоэлектронике и биомедицинских технологиях является терагерцевая терапия.

Терагерцевыми волнами называют электромагнитные волны в частотном диапазоне 102 — 104 ГГц (или с длинами волн от 3 мм до 30 мкм).

Биофизическими предпосылками для использования указанных волн в медицинской практике являются:

1. Максимальная энергия кванта « $h\nu$ » на два порядка выше, чем в классическом квч диапазоне;
2. Относятся к «информационным», нетепловым воздействиям, так как интегральный нагрев облучаемых объектов в эксперименте не превышает 0,1 °С;
3. Одновременно как радиоволны, они проникают сквозь многие непрозрачные твердые материалы, как свет, терагерцевые волны можно фокусировать, используя это при конструировании медицинских приборов.
4. Именно терагерцевые волны содержат частотные молекулярные спектры излучения и поглощения важнейших клеточных метаболитов (NO, O₂, CO₂, CO, OH- и др.). В связи с этим создаются предпосылки, устанавливающие возможность направленно регулировать процесс их метаболизма в биосреде, используя электромагнитные волны терагерцевого диапазона.

Развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловлено различными патофизиологическими механизмами. В течение длительного времени формировались различные концепции патогенеза ХСН. Одной из первых была предложена гемодинамическая модель, затем нейрогуморальная, которая сохраняет лидирующие позиции в настоящее время. В последние годы в дополнение к нейрогуморальной концепции прогрессирования ХСН получила развитие теория иммунной активации. Медиаторами иммунной системы, способствующими прогрессированию ХСН, являются в том числе цитокины.

В настоящее время изучены биомедицинские эффекты электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов и разработаны наиболее эффективные режимы воздействия указанным облучением на биологические объекты в эксперименте. Вскрыты и описаны механизмы влияния электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов на биологические системы. Они реализуются на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. Обнаружено положительное влияние терагерцевой терапии у больных с сердечно-сосудистой патологией: выявлены факты купирования ангинозных болей, нормализации уровня артериального давления и общей седатации.

Полученные результаты послужили основанием для разработки инновационного отечественного медицинского прибора «Орбита». Указанный прибор приказом Росздравнадзора от 14 августа 2009 года, № 6507-Пр/09, разрешен к производству, продаже и применению на территории РФ (регистрационное удостоверение № ФСР 2009/05497, лицензия на осуществление деятельности по производству прибора от 7 июня 2010 года № 99-03-002043). Прибор изготовлен ОАО «Центральный научно-исследовательский институт измерительной аппаратуры» (Саратов), Институтом радиотехники и электроники РАН им. В.А. Котельникова (Москва) и Медико-технической ассоциацией КВЧ (Москва) исключительно из отечественных материалов и защищен патентами на изобретения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить закономерности влияния электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах НИТРАН-спектров активных клеточных метаболитов (оксида азота, NO) на нейроиммуноэндокринные механизмы развития хронической сердечной недостаточности; патогенетически обосновать эффективность комплементарной терапии указанной патологии.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности влияния электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц на нейроиммуноэндокринные нарушения у крыс-самцов в условиях фармакологической модели ХСН.
2. Выявить закономерности влияния терагерцевых волн на частотах оксида азота на функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки у крыс-самцов при фармакологической модели ХСН.
3. В модельной системе фармакологической ХСН исследовать характер влияния терагерцевых волн на частотах оксида азота на плазменный уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP), окиси азота (NO), кортизола, альдостерона, адреналина, норадреналина, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), альфа-ФНО, интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), АДМА, эндотелина 1 (big endotelin -1) у крыс-самцов.
4. Оценить эффективность влияния комплементарной терагерцевой терапии на частотах оксида азота на нейроиммуноэндокринные расстройства у больных с ХСН.
5. Исследовать динамику изменения плазменного уровня молекул мозгового натрийуретического пептида (BNP), окиси азота (NO), кортизола, альдостерона, адреналина, норадреналина, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), альфа-ФНО, интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), АДМА, эндотелина 1 (big endotelin -1) у больных с ХСН.

НОВИЗНА ПРЕДЛАГАЕМОЙ ТЕМЫ ПО ЛИТЕРАТУРНЫМ ИСТОЧНИКАМ И ПАТЕНТНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

Впервые экспериментально будет обосновано использование электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов для восстановления измененных показателей гомеостаза у животных в экспериментальной модели ХСН.

Будет изучено влияние различных временных режимов воздействия электромагнитным излучением терагерцевого диапазона на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц на основные звенья патогенеза ХСН у пациентов и факторы её прогрессирования.

Будут получены новые данные о характере воздействия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц на активность цитокинов (цитокиновая теория ХСН), гормонов (нейроэндокринная теория ХСН), параметров дисфункции эндотелия у экспериментальных животных и пациентов с ХСН.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПЛАНИРУЕМОЕ КОЛИЧЕСТВО НАБЛЮДЕНИЙ

Организация экспериментов с лабораторными животными.

Эксперименты будут проведены в период с 2022-2023 гг. на белых беспородных крысах-самцах с массой тела 180-260 г., полученных из вивария ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского.

Всего будет использовано 42 половозрелых животных. Животные будут размещены в специально оборудованном помещении, доступ в которое будет ограничен. В экспериментальных исследованиях крыс-самцов будут использовать не ранее чем через 2 недели — период адаптации к новым условиям содержания.

Все животные при проведении экспериментов будут находиться в одинаковых условиях. Освещение будет в условиях естественного фото-периода. Крысы будут получать стандартный рацион питания 2 раза в день при свободном доступе к воде. Ежедневная уборка клеток. Содержание крыс, моделирование хронической сердечной недостаточности, а также выведение животных из опыта будут проведены в соответствии с этическими нормами, изложенными в Женевской конвенции «International Guiding principles for Biomedical Research Involving Animals» (Geneva, 1990), Федеральном законе РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.12.1999 г., и подтверждены актом этической комиссии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

- Группа контроля 10 животных
- Группа моделирования ХСН (2 модели, 16 животных).
- Терагерцевая терапия у животных (16 животных).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В наших экспериментах будет применяться две модели хронической сердечной недостаточности:

1. Изадриновая модель (ИМ) — 8 животных будет проведено подкожное введение изопротеренола в дозе 80 мг/кг дважды с интервалом 24 часа.
2. Доксирубициновая модель (ДМ) — 8 животным будет проведено внутривентральное введение доксирубицина в кумулятивной дозе 15 мг/кг, разделенной на 6 инъекций в течение 14 дней.

Спустя 1 месяц после окончания моделирования для подтверждения валидности модели ХСН будет выполнено ЭХОКГ под тиопенталовым наркозом. ЭХОКГ будет выполнено с использованием ультразвуковой системы «Acuson Sequoia 512» с линейным датчиком (частота 8МГц). В М-режиме будут регистрироваться: диаметр аорты у корня (Ао, мм); передне-задний размер левого предсердия (ЛП, мм); конечные диастолический и систолический размеры левого желудочка (КДР, КСР, мм); толщина межжелудочковой перегородки (Тмжп, мм) и толщина задней стенки левого желудочка (Тзс, мм); частота сердечных сокращений (ЧСС). В В-режиме: поперечные и вертикальные размеры левого и правого желудочков, левого и правого предсердий (ЛЖп, ЛЖв, ПЖп, ПЖв, ЛПп, ЛПв, ППп, ППв, мм). Рассчитаются: конечный систолический и диастолический объемы (КСО, КДО, мл), показатели сократимости левого желудочка (ЛЖ) — фракцию укорочения ($ФУ = (КДР - КСР) / КДР \cdot 100; \%$) и фракция выброса ($ФВ = (КДО - КСО) / КДО \cdot 100; \%$) по Teichholz (1976), ударный объем (УО); показатели ремоделирования ЛЖ — относительная толщина миокарда ($ОТМ = (Тмжп + Тзс) / КДР_{лж}$, ед). После моделирования у животных с доксирубициновой моделью при ЭХОКГ мы планируем наблюдать признаки эксцентрического ремоделирования миокарда левого желудочка, характеризующиеся увеличением КДР, уменьшение ОТМ, увеличение размеров левого желудочка (КДР, ДКО), снижение показателей сократимости (КСР, ФУ, ФВ), уменьшение ОТМ. У животных с изадриновой моделью мы планируем

увидеть достоверный прирост массы, увеличение размеров левого желудочка с достоверным снижением показателей сократимости (КСР, ФУ и ФВ) и уменьшением ОТМ.

Затем у животных будет взята кровь для определения биомаркеров ХСН:

- нейрогормональный статус (альдостерон, кортизол, адреналин/норадреналин)
- натрийуретический пептид (BNP)
- цитокинового статуса (ФНО, интерлейкины 1, 6, 8, 10)
- дисфункция эндотелия (NO, эндотелин, АДМА, высокочувствительный СРБ)

После необходимых манипуляций — вывод животных из эксперимента (эвтаназия передозировкой препаратов для наркоза) и аутопсия 2 животных каждой модели с морфологической оценкой внутренних органов (сердце, легкие, печень) и верификацией изменений, характерных для ХСН (дистрофия, некроз миокарда, полнокровие печени, легких).

КРАТКАЯ ТЕХНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИБОРА, ИСПОЛЬЗОВАННОГО В ЭКСПЕРИМЕНТАХ

Для облучения будет использован медицинский аппарат для терагерцевой терапии «Орбита», разработанный совместно группой ученых в Институте радиотехники и электроники РАН им. В.А. Котельникова (г. Москва), ОАО «Центральный НИИ измерительной аппаратуры» (г. Саратов), Медико-технической ассоциации КВЧ (г. Москва). Прибора «Орбита», приказом Росздравнадзора России от 14.08.2009 года, № 6507-Пр/09, разрешен к производству, продаже и применению на территории РФ.

МЕТОДИКА ОБЛУЧЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУПП

В течение 14 дней облучение групп экспериментальных животных каждой из моделей ХСН электромагнитными волнами на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц.

Расположение головки излучателя — над областью мечевидного отростка грудины (шерсть у животных в области этого участка предварительно подстригается). Излучатель электромагнитных волн будет располагаться на расстоянии 1,5 см над поверхностью тела животного. Крысы будут фиксированы «мягким» методом (для минимизации развития иммобилизационного стресса). Продолжительность терагерцевой терапии — 14 сеансов (в непрерывном режиме по 15 и 30 минут).

После развития ХСН (через 1 месяц после окончания моделирования):

- у животных с изадриновой моделью (ИМ) — 8 особей 33-47-й день эксперимента — облучение непрерывным режимом в течение 30 минут,
- у животных с доксирубициновой моделью (ДМ) — 8 особей -44-58-й день эксперимента — облучение непрерывным режимом в течение 30 минут.

На 58-59 день эксперимента у всех животных после проведения терагерцевой терапии будет взята кровь для определения биомаркеров методом ИФА:

- нейрогормональный статус (альдостерон, кортизол, адреналин/норадреналин)
- натрийуретический пептид (BNP)
- цитокинового статуса (ФНО, интерлейкины 1, 6, 8, 10)
- дисфункция эндотелия (NO, эндотелин, АДМА, высокочувствительный СРБ)

После необходимых манипуляций — вывод животных из эксперимента (эвтаназия передозировкой препаратов для наркоза (Телазол и Ксиламин внутримышечно).

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Будет проведено одноцентровое проспективное открытое нерандомизированное контролируемое исследование, в которое будут включено 80 пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В работе с больными с ХСН будут соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2008) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 № 266.

Открытым методом среди всех пациентов будет сформировано 4 группы:

1-ая группа для стандартной медикаментозной терапии с использованием непрерывного режима терагерцевой терапии в течение 15 минут курсом 10 дней (20 человек);

2-ая группа для стандартной медикаментозной терапии с использованием непрерывного режима терагерцевой терапии в течение 30 минут курсом 10 (20 человек);

3-я группа плацебо (20 человек);

4-я группа с проведением стандартной медикаментозной терапии для контроля (20 человек).

Всем больным после изучения информационного листа пациента и подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании помимо комплексного клиничко-лабораторного обследования будет произведено ключевых сывороточных маркеров, участвующих в патогенезе ХСН: мозгового натрийуретического пептида (BNP), окиси азота (NO), кортизола, альдостерона, адреналина, норадреналина, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), альфа-ФНО, интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), АДМА, эндотелина. Забор биоматериала (кровь, моча) будет выполнен в ходе стандартных медицинских процедур процедурной медсестрой отделения. Кроме того, до и после терагерцевой терапии, для оценки динамики качества жизни пациентов будет предложено заполнить два опросника: Миннесотский опросник жизни с сердечной недостаточностью (MLHFQ) и Канзасский опросник выраженности симптоматики хронической сердечной недостаточности.

ПРОТОКОЛ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕРАГЕРЦЕВЫХ ВОЛН У БОЛЬНЫХ С ХСН.

Схема терагерцевой терапии: воздействие на область мечевидного отростка грудины с помощью генератора «КВЧ-NO»:

- непрерывный режим воздействия: облучение поверхности тела 1,5 см над областью мечевидного отростка в течение 15 минут;
- непрерывный режим воздействия: облучение поверхности тела 1,5 см над областью мечевидного отростка в течение 30 минут;

Продолжительность терагерцевой терапии всего 10 сеансов.

После завершения терагерцевой терапии повторно будет взята кровь для дополнительного повторного анализа биомаркеров хронической сердечной недостаточности: мозгового натрийуретического пептида (BNP), окиси азота (NO), кортизола, альдостерона, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), альфа-ФНО, интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), эндотелина,

а также сбор мочи для определения адреналина, норадреналина — с целью оценки динамики и эффективности терагерцевой терапии при хронической сердечной недостаточности.

В группе плацебо (20 человек) и контрольной группе (20 чел.) будет использована только стандартная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ

Полученные результаты будут обработаны с использованием программы Statistica for Windows (версия 12.0) с помощью общепринятых параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Мы планируем, что большинство полученных нами данных не будут соответствовать закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений будем использовать U-критерий Манна-Уитни, на основании которого рассчитывается Z-критерий Фишера и показатель достоверности p (Mann H.B., Whitney D.R., 1947).

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Будет представлена новая концепция о механизмах влияния электромагнитного излучения терагерцевого диапазона на частотах оксида азота 150,176-150,664 ГГц и атмосферного кислорода 129,0 ГГц на основные патогенетические звенья ХСН и факторы её прогрессирования в экспериментальной модели на животных и у пациентов с ХСН.

Понимание механизмов влияния указанных волн на биообъекты позволяет более целенаправленно и адекватно осуществлять применение терагерцевого излучения как в эксперименте на животных, так и в клинической практике.

Будут экспериментально обоснованы наиболее оптимальные временные режимы облучения электромагнитными волнами терагерцевого диапазона частот, обеспечивающие максимально эффективную коррекцию измененных показателей гомеостаза у экспериментальных животных.

Экспериментально обоснована перспектива использования электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов в клинической практике для нормализации гомеостатических показателей у больных терапевтического профиля.

КАЛЕНДАРНЫЕ СРОКИ ВЫПОЛНЕНИЯ РАБОТЫ

2019-2020 уч. год — работа с научной литературой, освоение основных методик, необходимых для выполнения работы, подготовка обзорной статьи по теме диссертации, сдача кандидатского экзамена.

2020-2021 уч. год — выполнение экспериментальной работы по теме диссертации, опубликование статьи в журнале ВАК или Scopus, представление результатов своей научной работы на международных конференциях, сдача кандидатского экзамена.

2022-2023 уч. год — выполнение экспериментальной работы по теме диссертации, опубликование статьи в журнале ВАК или Scopus, представление результатов своей научной работы на международных конференциях, сдача кандидатского экзамена, написание 2-х глав диссертации «Обзор литературы», «Материалы и методы».

2024 уч. год — опубликование статьи в журнале ВАК или Scopus, представление результатов своей научной работы на международных конференциях, написание глав диссертации «Собственные исследования», «Заключение», представление диссертации в Совет по месту защиты.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА, СОДЕРЖАЩЕГО α -СОЛАНИН, ИЗ КЛУБНЕЙ КАРТОФЕЛЯ КЛУБНЕННОГО (*S. TUBEROSUM*, *F. SOLANACEAE*)

Организация: ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Проектная команда: Черных И.В.¹, Острикова Т.О.², Богомолов Н.Г.³

1. *Заведующий кафедрой фармацевтической химии*
2. *Ассистент кафедры фармакогнозии*
3. *Студент 4 курса фармацевтического факультета*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в арсенале лекарственных средств значительное место занимают препараты, созданные на основе лекарственного сырья растительного происхождения.

Растения продуцируют большое количество вторичных метаболитов, которые в зависимости от их биосинтетического происхождения делятся на три основные группы: терпеноиды, фенольные соединения и алкалоиды (Yazaki K., 2005). Особый интерес представляют алкалоиды, имеющие широкий спектр возможных фармакологических эффектов — антимикробный (Ismail S.A., Abdullah V.S., Kamel F.H., 2019), противогрибковый (Fewell A.M., Roddick J.G., 1997) противовоспалительный (Kenny O.M., McCarthy C.M., Brunton N.P. et al., 2013), противоопухолевый (Hassan S.H., Gul S., Zahra H.S. et al., 2021).

Растения часто содержат алкалоиды в гликозидной форме в виде гликоалкалоидов (ГА), которые накапливаются в разных количествах во всех частях растения. Первым ГА, выделенным из картофеля (*S. tuberosum*, *f. Solanaceae*), был α -соланин. Впоследствии было доказано, что α -соланин представляет собой смесь двух компонентов: α -соланина и α -чаконина (Friedman M., McDonald G.M., Filadelfi-Keszi M., 1997). Оба ГА функционируют в качестве натуральных пестицидов, защищающих растение от грибов, травоядных животных, насекомых. Их синтез возрастает под действием солнечного света, механического повреждения, старения и других стрессорных воздействий (Siddique M.A.B., Brunton N., 2019).

Значительное содержание ГА обнаруживается у представителей семейства Пасленовые (*f. Solanaceae*), которое включает множество полезных для человека сельскохозяйственных культур: табак (*Nicotiana spp.*), сладкий перец (*Capsicum annuum*), баклажан (*Solanum melongena*), томат (*Solanum lycopersicum*) и наиболее значимое растение — картофель (*Solanum tuberosum*) (Milner S.E. et al., 2011). Все они преимущественно применяются как источник углеводов в животноводстве, а также пищевой промышленности. Их использование в качестве сырья для получения ГА, в частности наиболее активного α -соланина, является перспективным из-за масштабов культивирования в нашей стране, а также в связи с возможностью применения частей растения, которые не имеют значительного промышленного или пищевого значения (прежде всего, кожура картофеля, ботва растений и пр.). Следует отметить, что ни одно из перечисленных растений семейства не является официальным лекарственным растением, в литературе не представлен их фитохимический и другие виды фармакогностического анализа, что также расширяет научно-теоретическое значение проекта.

В литературе описаны различные методики экстракции ГА из растительного сырья (Friedman M., McDonald G.M., Filadelfi-Keszi M., 1997; Hossain M.B., Rawson A., Aguiló-Aguayo I. et al., 2015; Suhaj M., 2006), но они имеют ряд недостатков: токсичность растворителей, длительность и многостадийность процесса. Использование нестандартного сырья (без указания степени измельчения, процента остаточной влажности, сорта растительного сырья), неполное описание условий пробоподготовки (режим инсоляции, методика высушивания сырья) и экстракции затрудняет сравнительный анализ уже описанных в научной литературе методик для подбора оптимальной. Нами определены следующие критерии отбора рационального способа экстракции: выход целевого продукта и чистота полученного экстракта, токсичность растворителя, его экономичность, длительность процесса.

Таким образом, целесообразно подобрать сырье картофеля клубненосного, оптимального в качестве источника α -соланина, как основного представителя ГА, провести фармакогностический анализ и стандартизацию сырья. Актуально проанализировать ряд методик на предмет максимальной степени экстракции α -соланина, токсичности экстрагентов, длительности процесса и пр. и разработать на их основе оптимальную с последующей стандартизацией также полученного экстракта.

Согласно литературным данным, описано противомикробное действие α -соланина по отношению к некоторым штаммам микроорганизмов (Ismail S.A., Abdullah V.S., Kamel F.H., 2019), однако комплексных многопрофильных исследований не проводилось. α -соланин исследован как противоопухолевый агент в нескольких работах зарубежных коллег *in vitro* (Ji Y.B., Gao S.Y., Ji C.F., Zou X., 2008). Следует также отметить, что механизмы противомикробной активности α -соланина, а также его цитотоксичности не установлены.

На сегодняшний день в клинике используется ряд лекарственных средств на основе биологически активных веществ картофеля. Однако все они представляют собой смесь экстрактивных веществ растения без указания на конкретный фармакологический агент. В связи с этим фармакокинетика препаратов не изучена, а стандартизация затруднительна.

Так, противовирусный и иммуномодулирующий препарат Панавир (ООО «Национальная исследовательская компания», Россия) (раствор для внутривенного введения, суппозитории ректальные, суппозитории вагинальные, гель для местного и наружного применения) в качестве активного вещества содержит комплекс полисахаридов побегов *Solanum tuberosum* и применяется при герпетических, цитомегаловирусных, папилломавирусных инфекциях, клещевом энцефалите, хроническом бактериальном простатите, коронавирусной инфекции у кошек и других инфекциях в составе комплексной терапии (Kalinina T.S., 2020). Описание механизмов фармакологической активности препарата ограничивается исследованиями отечественных ученых: выявлена его способность индуцировать синтез интерферонов α и γ -лейкоцитами периферической крови (Носик Н.Н. и др., 2009), снижать выработку интерлейкина-2, -4, -5, 10 и фактора некроза опухолей альфа у пациентов с атопическим дерматитом. Использование панавира тем более актуально, что специфические средства против папилломавирусной инфекции отсутствуют, и основная стратегия ее терапии направлена на использование неспецифических противовирусных препаратов с иммуномодулирующим эффектом (Довлетханова Э.Р., 2018).

Иммуномакс (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения, ОАО «Авексима», Россия) представляет собой препарат на основе кислого пептидогликана ростков картофеля. Оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие на организм и применяется для фармакотерапии инфекций, вызванных вирусом папилломы человека, микоплазмами, хламидиями, уреоплазмами и рядом других возбудителей (Пичугин А.В., 2015). Указания на наличие ГА в составе Панавира и Иммуномакса отсутствуют.

Гамма-плант (Вектор ГНЦ вирусологии и биотехнологии, Россия) — противовоспалительное средство с иммуномодулирующей и противовирусной активностью, действующим веществом которого также является водный экстракт свежих ростков картофеля, содержащий фракцию гликопротеинов. Лекарственная форма — раствор для подкожного введения. Применяется при ревматоидном артрите, резистентном к нестероидным противовоспалительным средствам или при наличии противопоказаний к последним (Chekanovskaya L.A., 2000).

Еще одним препаратом на основе полисахаридного комплекса картофеля, содержащего также небольшие количества белка (водный экстракт), является противоязвенное средство Иммеран (ООО «Научно-производственная фирма «Гемма-Б», Россия) (раствор для внутривенного введения). Механизм его активности включает модуляцию уровня про- и противовоспалительных цитокинов слизистой желудка и 12-перстной кишки (Генералов Е.А. 2019). Препарат Ульцэп (ООО «СОЛАФАРМ», Россия) по составу, лекарственной форме и показаниям к применению аналогичен Иммерану (Хомякова Т.И., 2015).

Кроме лекарственных препаратов экстрактивные вещества картофеля содержат ряд биологически активных добавок (Панавир инлайт, Индерма) и косметических средств: маски для лица, крем для рук и ряд других. Указаний на наличие ГА в них не обнаружено.

Поиск новых лекарственных средств с противоопухолевой активностью является одним из ведущих научных направлений по всему миру, что связано с широким распространением данной патологии, а также низкой эффективностью современных препаратов, связанной, в частности, с так называемой множественной лекарственной устойчивостью опухолевых клеток (Efferth T. et al., 2021).

Онкологические заболевания являются второй по частоте причиной смертности в мире после сердечно-сосудистых патологий и составляют более 15% в общей структуре смертности (Бойцов С.А. и др., 2017). В 2018 году по данной причине погибло 9,6 млн. человек преимущественно в странах с низким и средним уровнем дохода (World Health Organization [Электронный ресурс] // Health Topics. Cancer. 2022. 3 February. URL: Cancer (who.int)). Число онкологических пациентов в нашей стране составляет от 1447,6 (Северо-Кавказский федеральный округ) до 2722,1 (Южный федеральный округ) на 100000 населения (Решетарова Д. и др., 2018). Рязанская область занимает по заболеваемости злокачественными новообразованиями лидирующие позиции в ЦФО (Рыков М. Ю., 2018). В настоящее время реализуется Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года, приоритетными направлениями которой являются доступ к безопасным, эффективным, качественным и недорогим основным лекарственным средствам и вакцинам для всех, а также внедрение современных средств и систем с направленной доставкой лекарственных веществ (Association of Oncologists of Russia [Electronic resource]). Наиболее распространенными формами рака являются: опухоли легких и груди (8,09 млн. смертей в 2018 году), колоректальные опухоли (1,8 млн. смертей в 2018 году), опухоли предстательной железы (1,28 млн.), кожи (1,04 млн.) и желудка (1,03 млн.) (Курапов П.Б. и др., 2018).

Исходя из вышесказанного, весьма актуальным представляется оценка противоопухолевого потенциала экстракта, содержащего α -соланин, в исследовании *in vitro* на различных культурах опухолевых клеток, подобранных в соответствии с наиболее распространенными формами онкологии. Выявление подобной активности полученного экстракта актуализирует также анализ возможного механизма их действия (активация липопероксидации; ингибирование белка-транспортера гликопротеина-Р, играющего ключевую роль в формировании феномена множественной лекарственной устойчивости (Efferth T. et al., 2021); модуляция транскрипционных факторов). В пользу целесообразности подобного научного направле-

ния говорит обнаруженная противоопухолевая активность чистого α -соланина и α -чаконина — основных представителей ГА растений семейства Пасленовые (Dey S.H. et al., 2019; Hassan P., Gul S., 2021). В то же время использование субстанций данных веществ является экономически необоснованным, а также невыгодным с точки зрения необходимости импортозамещения на фоне нынешней политической ситуации (субстанции производит европейская фирма Merck).

Еще одной немаловажной медицинской проблемой на сегодняшний день является антибиотикорезистентность микроорганизмов и вызванная этим низкая эффективность современных антибиотических средств (Орлова Н.В., 2022). Ряд литературных источников приводит доказательства наличия у ГА растений семейства Пасленовые выраженной противомикробной и противогрибковой активности (Amanpour R. et al., 2018; Ismail S.A., Abdullah V.S., Kamel F.H., 2019), при этом анализу зачастую подвергались также чистые субстанции веществ зарубежного производства. Обнаружение такой активности у полученного экстракта будет служить основанием для проведения доклинических исследований.

Таким образом, научное исследование направлено на фармакогностическое изучение кожуры клубней картофеля клубненосного, выделение α -соланина из стандартного сырья, стандартизацию экстракта и определение его антимикробной и противоопухолевой активности *in vitro* с выяснением возможных механизмов его действия, а также в перспективе изучение фармакокинетики, проведении комплекса доклинических и клинических исследований и создание оригинального отечественного лекарственного средства.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель исследования — разработка способа получения, стандартизация и оценка фармакологической (противомикробной и противоопухолевой) активности экстракта, содержащего α -соланин, из кожуры клубней картофеля клубненосного (*S. tuberosum*, f. *Solanaceae*).

Задачи исследования:

- Провести стандартизацию сырья — источника α -соланина: кожуры клубней картофеля клубненосного (*Solanum tuberosum*)
- Разработать и валидировать методику количественного определения α -соланина в сухом экстракте с помощью ВЭЖХ-МС/МС
- Разработать методику получения сухого экстракта, содержащего α -соланин, из кожуры клубней картофеля клубненосного (*Solanum tuberosum*)
- Провести стандартизацию сухого экстракта по содержанию гликоалкалоидов, флавоноидов, дубильных веществ, хлорофилла, нормам числовых показателей сырья.
- Определить противомикробную и противогрибковую активность сухого экстракта, содержащего α -соланин *in vitro*.
- Оценить противоопухолевую активность сухого экстракта, содержащего α -соланин, на культурах опухолевых клеток Caco-2, HEPG2, A 549, BT-20 *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование будет выполнено с использованием клубней картофеля клубненосного голландских сортов (Санте, Галла).

Фармакогностическое изучение сырья клубней картофеля клубненосного будет включать макро- и микроскопическое исследование, определение параметров подлинности и доброкачественности (согласно ОФС ГФ XIV).

Подлинность сырья будет оцениваться по наличию ГА (тонкослойная хроматография (ТСХ) с проявлением общеалкалоидными осадительными реактивами и п-диметиламинобензальдегидом с концентрированными серной и ортофосфорной кислотами), сумме экстрактивных веществ (гравиметрически согласно ОФС.1.5.3.0006.15 ГФ XIV), хлорофилла (спектрофотометрически после извлечения из сырья), флавоноидов (общее содержание — спектрофотометрически; хлорогеновая и феруловая кислоты — ТСХ), дубильных веществ (спектрофотометрически согласно ОФС 1.5.3.0008.18 ГФ XIV), полисахаридов (спектрофотометрически после реакции с резорцина раствором в присутствии хлористоводородной кислоты 30%-й) и белка (спектрофотометрически согласно ОФС ГФ XIV).

В работе будут определены такие технологические характеристики, как измельченность, коэффициенты водопоглощения, потеря в массе при высушивании, влажность, зольность, органическая и минеральная примесь, тяжелые металлы. Все показатели определяются, используя стандартные методики ГФ XIV.

В рамках исследования будет разработана методика количественного определения α -соланина в сухом экстракте из кожуры картофеля клубненосного (согласно Руководству по экспертизе лекарственных средств Том I) с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа «Ultimate 3000» с тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором TSQ Fortis.

Первым этапом при разработке методики получения сухого экстракта, содержащего α -соланин, будет скрининг основных растворителей (15 навесок сырья): 100,0 стандартного сухого сырья заливается 3-кратным количеством экстрагента (уксусная кислота водная 5%-я, пиридин, спирт метиловый водный, подкисленный кислотой уксусной, спирт этиловый водный 70%-й, спирт этиловый водный 70%-й, подкисленный кислотой уксусной), выдерживается 90 мин на шейкере при комнатной температуре или нагревании до 50 °C (спирт этиловый водный 70%-й, спирт этиловый водный 70%-й, подкисленный кислотой уксусной). Далее следует этап осаждения целевого вещества аммиаком или выпаривание на ротационно-вакуумном испарителе (пиридин). Полученный осадок очищается диэтиловым эфиром.

Второй этап — оптимизация методики экстракции (72 навески сырья). Выбирается одна из скрининговых методик с учетом максимального выхода α -соланина и проводится ее последовательная модификация с ВЭЖХ-анализом содержания α -соланина: изменяется соотношение экстрагента и сырья (6- и 9-кратное), длительность экстракции (60 мин, 180 мин), режим экстракции (2, 3 раза трехкратным соотношением; воздействие ультразвука), температура экстракции (50 °C, 70 °C).

Стандартизация сухого экстракта проводится в соответствии с действующей нормативной документацией. Определяемые показатели: насыпной объем, содержание тяжелых металлов, потеря в массе при высушивании, микробиологическая чистота (ОФС 1.4.1.0021.15).

В экстракте будут количественно определены: хлорофилл (метод спектрофотометрии), флавоноиды (общее содержание — спектрофотометрически; хлорогеновая и феруловая кислоты — ТСХ), дубильные вещества (спектрофотометрически согласно ОФС 1.5.3.0008.18 ГФ XIV), полисахариды (спектрофотометрически после реакции с резорцина раствором в присутствии хлористоводородной кислоты 30%-й) и белок (спектрофотометрически согласно ОФС ГФ XIV).

Для оценки противомикробной активности сухого экстракта будет использоваться диско-диффузионный метод. Метод является универсальным для широкого круга антимикроб-

ных препаратов и не требует обязательного использования специального оборудования. Будет использован вариант диско-диффузионного метода, стандартизованный EUCAST.

В соответствии с рекомендациями для исследования будут взяты следующие культуры микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter jejuni*.

В ходе эксперимента будет приготовлена и проавтоклавирована среда -агар Мюллера-Хинтон (МХА) по инструкции изготовителя. Среда будет разлита в чашки Петри, таким образом, чтобы толщина агара составляла $4\pm 0,5$ мм.

Для приготовления инокулята будет использован метод прямого суспендирования в стерильном изотоническом растворе колоний чистой 18-24-часовой культуры бактерий, выросшей на плотной неселективной питательной среде.

Для получения сплошного газона будет равномерно нанесен инокулят штриховыми движениями на всю поверхность агара в трех направлениях, поворачивая чашку Петри на 60° . Диски с экстрактом будут нанесены на поверхность инокулированного исследуемой культурой и подсушенного агара. После инокуляции и нанесения дисков чашки Петри в течение 15 мин должны быть помещены в термостат вверх дном. Далее будут измерены зоны подавления роста.

Тесты по определению чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам выполняют в отношении патогенных дрожжей.

В нашей работе будет использован метод последовательных разведений. Данный метод определяет способность грибов расти в лунках планшетов для микроразведений, содержащих жидкую питательную среду и последовательные разведения противогрибковых препаратов (микроразведение в жидкой питательной среде). Настоящий метод основан на стандарте, предложенном EUCAST EDef 7.2.

Исследования выполняются в планшетах для микроразведений. Метод основан на приготовлении рабочих растворов противогрибкового препарата в объеме 100 мкл в каждой лунке (с добавлением инокулята также в объеме 100 мкл).

Будут использоваться стерильные одноразовые пластиковые 96-луночные планшеты для микроразведений с плоскодонными лунками, которые имеют номинальную ёмкость примерно 300 мкл. В лунки планшеты для микроразведений в каждый вертикальный ряд, от 1 до 10, вносится по 100 мкл из каждой пробирки, содержащей соответствующую концентрацию (2х конечная концентрация) противогрибкового препарата.

В каждую лунку 11 и 12 вертикального ряда внесите 100 мкл двойной концентрации 2% RPMI G. Таким образом, каждая лунка в рядах с 1 по 10 будет содержать 100 мкл двойной конечной концентрации противогрибкового препарата в двойной концентрации 2% RPMI G с 1% растворителем.

Инокулюм будет приготовлен путем суспендирования в стерильной дистиллированной воде 5 типичных колоний, полученных из 18-24 часовых культур на питательном агаре. Конечная концентрация инокулята должна составлять $0,5 \times 10^5$ - $2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл.

Будем инокулировать 100 мкл $1-5 \times 10^5$ КОЕ/мл суспензии дрожжей в каждую лунку планшета для микроразведений. Это даст требуемую конечную концентрацию препарата и плотность инокулята (конечная концентрация инокулята = $0,5-2,5 \times 10^5$ КОЕ/мл). Также, инокулируется лунка контроля роста (вертикальный ряд 11), содержащая 100 мкл стерильной, не содержащей препарата среды, 100 мкл суспензией инокулята. Будем заполнять 12 ряд планшеты для микроразведений 100 мкл стерильной дистиллированной воды, используемой для приготовления инокулята, как контроль стерильности среды и дистиллированной воды (только не содержащей препарата среды). Как контроль качества используется референтный штамм.

Далее планшеты для микроразведений будут прочитаны ридером планшетов для микроразведений. Рекомендуемая длина волны для измерения коэффициента поглощения света планшетов равна 530 нм, однако, можно использовать, например, 405 нм или 450 нм. Фоновое значение должно быть вычтено из результатов учета в лунках.

Оценка противоопухолевой активности полученного экстракта будет выполнена на культуре клеток Caco-2 (аденокарцинома ободочной кишки человека), HEPG2 (карциномы печени), A 549 (карциномы легкого), BT-20 (аденокарциномы молочной железы). Клетки будут получены из ФГБУН ИНЦ РАН (Санкт-Петербург) и будут иметь паспорт на клеточную линию.

Клеточные культуры будут культивироваться при 37°C и 5% содержании CO₂ в инкубаторе WS-189C («WorldScience», Корея) в Дульбекко модифицированной среде Игла (DMEM) с высоким содержанием глюкозы (4500 мг/л) («Sigma-Aldrich», Германия), содержащей L-глутамин (4 мМ) («Sigma-Aldrich», Германия), 15% бычьей сыворотки («Sigma-Aldrich», Германия), 100 ЕД/мл и 100 мкг/мл пенициллина и стрептомицина («Sigma-Aldrich», Германия) соответственно.

На культурах клеток Caco-2, HEPG2, A 549, BT-20 будет исследована цитотоксичность растворов сухого экстракта в диметилсульфоксиде (ДМСО) при 4, 8, 24, 48-часовой инкубации в диапазоне концентраций 0,05–400 мкг/мл с помощью МТТ-теста.

Растворы тестируемых веществ описанных концентраций в среде инкубации добавляются в лунки с клетками на указанные сроки. После окончания инкубации в каждую лунку добавляется по 20 мкл 0,5%-го изотонического раствора бромида 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил тетразолия (МТТ, Sigma, США) и инкубируются в течение 2 ч., затем раствор МТТ удаляется и добавляется 100 мкл диметилсульфоксида («ПанЭко», Россия). Оптическую плотность растворов будем измерять через 10 мин при 530 нм на спектрофотометре для планшетов StatFax 2100 («Awareness Technology», США) с дифференциальным фильтром на 620 нм.

Полученные результаты будут обрабатываться с помощью программы Statistica 13.0. Результаты будут оцениваться после использования теста ANOVA с применением теста Ньюмена-Кейлса (нормальное распределение) или теста Фридмана (отличное от нормального распределения) и Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Сравнение выживаемости клеток будет проводиться с помощью критерия Даннета. Приемлемым уровнем значимости будет считаться $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, планируемый научный проект направлен на получение и стандартизацию экстракта кожуры картофеля клубненосного (*Solanum tuberosum*, f. *Solanaceae*), содержащего α -соланин, изучение его противомикробной, противогрибковой и противоопухолевой активности с целью дальнейшего проведения комплекса доклинических и клинических исследований и разработки оригинального отечественного лекарственного средства.

В результате работы также планируется стандартизировать растительное сырье — кожуру картофеля клубненосного высушенную и создать соответствующую фармакопейную статью.

Полученные результаты могут быть использованы в таких направлениях, как фармакогнозия, фармакология и клиническая фармакология, в перспективе — клиническая онкология и противомикробная фармакотерапия.

Разработанная методика экстракции α -соланина из растительного сырья может послужить прототипом для извлечения биологически активных соединений, сходных с ГА по их физико-химическим свойствам.

Методика количественного определения α -соланина в экстракте из кожуры картофеля клубненосного методом ВЭЖХ-МС/МС возможно будет использовать в рутинной практике количественного определения ГА при анализе их содержания в пищевых продуктах с целью контроля их качества.

После проведения соответствующих доклинических и клинических исследований, создания соответствующей лекарственной формы возможно применение препаратов α -соланина с целью терапии бактериальных, грибковых онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Yazaki K. Transporters of secondary metabolites / Kazufumi Yazaki // *Curr. Opin. Plant Biol.* — 2005. — Vol.8, №3. — P.301–307.
2. Ismail S.A. Extraction of α -solanine and α -chaconine from green potato tubers and evaluation of its antimicrobial activity / S.A. Ismail, V.S. Abdullah, F.H. Kamel // *Plant Archives.* — 2019, №2. — P.4009–4014.
3. Fewell A.M. Potato glycoalkaloid impairment of fungal development / A.M. Fewell, J.G. Roddick // *Mycological Research.* — 1997. — V.101, №5. — P.597–603.
4. Kenny O.M. Anti-inflammatory properties of potato glycoalkaloids in stimulated Jurkat and Raw 264.7 mouse macrophages / O.M. Kenny, C.M. McCarthy, N.P. Brunton [et al.] // *LifeSci.* — 2013. — V.92, №13. — P.775–782.
5. Hassan S.H. Alpha Solanine: A Novel Natural Bioactive Molecule with Anticancer Effects in Multiple Human Malignancies / S.H. Hassan, S. Gul, H.S. Zahra, A. Maryam [et al.] // *Nutrition and Cancer.* — 2021. — V.73, №9. — P.1541–1552.
6. Friedman M. Potato Glycoalkaloids: Chemistry, Analysis, Safety, and Plant Physiology / M. Friedman, G.M. McDonald, M. Filadelfi-Keszi // *Critical Reviews in Plant Sciences.* — 1997. — V.16, №1. — P.55–132.
7. Siddique M.A.B., Alkaloids — Their Importance in Nature and / M.A.B. Siddique, N. Brunton // *Human Life*, J. Kurek (ed.), IntechOpen, London (2019), p. 47.
8. Milner S.E. Bioactivities of glycoalkaloids and their aglycones from *Solanum* species / S.E. Milner, N.P. Brunton, P.W. Jones [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* — 2011. — V.59, №8. — P.3454–3484.
9. Hossain M.B. Recovery of steroidal alkaloids from potato peels using pressurized liquid extraction / Hossain M.B., Rawson A., Aguiló-Aguayo I. [et al.] // *Molecules.* — 2015. — V.20, №5. — P.8560–8573.
10. Suhaj M. Spice antioxidants isolation and their antiradical activity: A review / M. Suhaj // *J. Food Compos. Anal.* — 2006. — V.19. — P.531–537.
11. Ji Y.B., Gao S.Y., Ji C.F. Induction of apoptosis in HepG2 cells by solanine and Bcl-2 protein / Y.B. Ji, S.Y. Gao, C.F. Ji [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology.* — 2008. — V.115, №2. — P.194–202.
12. Kalinina T.S. Antiviral activity of the high-molecular-weight plant polysaccharides (Panavir®) / T.S. Kalinina, D.V. Zlenkoba, A.V. Kiselev [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules.* — 2020. — V.161. — P.936–938.
13. Dey P. Therapeutic value of steroidal alkaloids in cancer: Current trends and future perspectives / P. Dey, A. Kundu, H. Chakraborty [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2019. — V.145, №7. — P.1731–1744.

14. Колобухина Л.В. Динамика индукции лейкоцитарного интерферона при однократном и повторном применении панавира / Л.В. Колобухина, Н.Н. Носик, Л.Н. Меркулова [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2009, №2. — С.15–17.
15. Довлетханова Э.Р. Эффективность и приемлемость лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с применением неспецифического противовирусного препарата растительного происхождения / Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская, А.Б. Летуновская // Эффективная фармакотерапия. — 2018. — Т26, №3. — С.20–23.
16. Пичугин А.В. Комбинированное применение трёх агонистов рецепторов TLR4, TLR9 и NOD2 синергически увеличивает выработку белков-цитокинов макрофагами мыши / Пичугин А.В., Багаев А.В., Лебедева Е.С. [и др.] // Иммунология. — 2018. — Т.39, №4. — С.172–177.
17. Chekanovskaya L.A. Isolation and characterization of the biologically active preparation «gamma-plant» from the germs of *Solanum tuberosum* / L.A. Chekanovskaya, A.V. Generalov // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. — 2000. — V.34, №3. — P.155–160.
18. Генералов Е.А. Влияние полисахаридного препарата «Иммеран» на течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.А. Генералов // Актуальные вопросы биологической физики и химии. — 2019. — С.85–89.
19. Хомякова Т.И. Терапевтические подходы к коррекции морфологических иммунологических сдвигов при язвенном колите (экспериментальное исследование) / Хомякова Т.И., Золотова Н.А., Цыганова С.О. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015. — Т.117, №5. — С.118.
20. Efferth T. Medicinal plants and phytochemicals against multidrug-resistant tumor cells expressing ABCB1, ABCG2, or ABCB5: a synopsis of 2 decades / T. Efferth, O. Kadioglu, M.E.M. Saeed [et al.] // *Phytochemistry Reviews*. — 2021. — V.20. — P.7–53.
21. Бойцов С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). — 2017. — Т.89, №1. — С.5–13.
22. Решетарова Д.А. Анализ онкологической заболеваемости населения ПФО // Современные проблемы территориального развития электрон. журн. 2018, №1, URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-onkologicheskoy-zabolevaemosti-naseleniya-pfo> (дата обращения: 05.08.2022).
23. Курапов П.Б. Наночастицы золота для диагностики и терапии онкологических заболеваний / П.Б. Курапов, Е.Ю. Бахтенко // Вестник РГМУ. — 2018, №6. — С.86–92.
24. Орлова Н.В. Антибиотикорезистентность и современная стратегия антибактериальной терапии / Н.В. Орлова // Медицинский совет. — 2022. — Т. 16, №8. — С.89–97.
25. Amanpour R. Antibacterial effects of *Solanum tuberosum* peel ethanol extract in vitro / R. Amanpour, S. Abbasi-Maleki, M. Neyriz-Naghadehi [et al.] // *J. Herbmed. Pharmacol.* — 2015, №4. — P.45–48.

РЕЕСТР НАБОРОВ ДАННЫХ КАК ИНСТРУМЕНТ РАЗВИТИЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ИНФРАСТРУКТУРЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛГОРИТМОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Организация: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»

Проектная команда: Четвериков С.Ф.¹, Бобровская Т.М.²

- 1. Кандидат технических наук, начальник сектора разработки систем внедрения медицинских интеллектуальных технологий*
- 2. Младший научный сотрудник сектора разработки систем внедрения медицинских интеллектуальных технологий*

ВВЕДЕНИЕ

Различные технологии глубокого машинного обучения, искусственного интеллекта (ИИ), в частности, технологии компьютерного зрения, активно внедряются в последние годы практически во все сферы нашей жизни. Одним из наиболее социально значимых направлений их применения являются медицина и организация здравоохранения [1]. Для диагностики, лечения и профилактики заболеваний, а также для стандартизации и повышения точности формирования медицинских документов ежегодно разрабатывается большое количество различных алгоритмов, основанных на технологиях ИИ [2]. Использование технологий ИИ способствует созданию условий для улучшения жизни населения, в т.ч. за счет повышения качества услуг в здравоохранении [3].

С развитием медицины, повышением ее доступности, а также повсеместного внедрения цифровых технологий в медицинскую практику [4] отмечается высокий рост количества медицинских данных: клинических, лабораторных и инструментальных [5].

Активное внедрение технологий искусственного интеллекта в сферу здравоохранения способствует резкому росту количества медицинских наборов данных, собираемых и используемых для разработки моделей машинного обучения, в том числе данных лучевой и инструментальной диагностики.

Пандемия COVID-19, начавшаяся в 2020 году, показала, насколько важно и актуально оперативно реагировать на появление новых, не описанных ранее заболеваний. Внедрение технологий ИИ [6,7] в лучевую диагностику позволило снизить нагрузку на врачей и увеличить скорость обработки заключений в условиях острой нехватки медицинского персонала [8,9].

Появление большого количества новых алгоритмов машинного обучения требует создания репрезентативных, релевантных и корректно размеченных наборов данных (НД) для разработки, дообучения и валидации этих алгоритмов, а также развития информационно-коммуникационной инфраструктуры для обеспечения доступа к таким данным [3,10]. Производительность моделей ИИ зависит не только от количества данных, на которых они обучались, но и от их качества, обобщающей способности, структурированности и репрезентативности [11]. Цифровизация здравоохранения в Российской Федерации позволяет активно продвигать проекты по созданию эталонных НД, необходимых для успешного развития технологий ИИ и внедрения их в клиническую практику [3,10]. Количество новых НД ежегодно растет: только в ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» в 2020 году было создано более 50

НД, в 2021 более 120 НД, а в 2022 более 200 НД. Такое увеличение количества медицинских данных требует создания удобных инструментов для их хранения, администрирования и использования.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Систематизация, стандартизация, хранение, доступ, рациональное и безопасное использование НД становятся с каждым днем всё более актуальными и востребованными по причине создания все новых и новых наборов данных для решения различных задач в области цифровых медицинских технологий посредством алгоритмов машинного обучения.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ПРОЕКТА

1. Подготовка проекта единых стандартов представления информации о НД, внедрение в практику стандартизированной номенклатуры и кодов, а также разработка стандартизированной документации.
2. Обеспечение разумной бережливости результатов работы по подготовке НД путем разработки рекомендаций рационального использования НД.
3. Подготовка проекта централизованного хранения информации о НД и самих НД на примере одной организации с возможным масштабированием.
4. Подготовка рекомендаций по развитию специализированной публичной инфраструктуры с целью разработки единого надежного источника информации о НД.

ГЛАВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

Главная идея проекта заключается в создании научно-технической базы для дальнейшей разработки общедоступной платформы для сбора, обработки, хранения и публикации НД в медицинской диагностике. При успешной реализации проекта, возможно дальнейшее масштабирование результатов для НД в различных сферах применения алгоритмов искусственного интеллекта.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Разработка подхода к систематизации и стандартизации информации о НД для решения вопросов их представления, хранения, применения и оптимизации использования, а также для обеспечения безопасности и прозрачности процессов разработки и испытаний медицинских изделий с использованием искусственного интеллекта.

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА:

1. Подготовить единые стандарты предоставления информации о НД и систематизировать НД.
2. Обеспечить оптимизацию использования данных, прозрачность, надежность и воспроизводимость разработок.
3. Организовать централизованное хранение и оперативный доступ к информации о НД.
4. Разработать библиотеку НД.

Проект затрагивает основные направления, такие как:

Управление процессами (обеспечение ресурсов для функционирования, четкий и легкий процесс сбора данных, юридическая база ведения реестра, визуальное представление).

Качество НД (результативность использования данных, точность, полнота).

Конфиденциальность и безопасность хранения и использования НД (в т.ч. деперсонализация данных).

ЭТАПЫ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА НД

Несомненно, проект по разработке реестра и организации деятельности внесения и получения информации из него напрямую связан и должен соответствовать этапам жизненного цикла НД (рисунок 1) [12]. Жизненный цикл НД — это последовательность этапов, которую конкретная часть данных проходит от начального этапа создания или получения до момента архивации или удаления [13].



Рисунок 1 — Этапы жизненного цикла НД

ЭТАП ИНИЦИАЦИИ

При возникновении необходимости создания НД подготавливаются базовые диагностические требования (БДТ), которые содержат информацию о целевой патологии, определяемой алгоритмами, и о формате предоставления результата их работы, а также требования к составу, количеству исследований, типам и способам разметки и другую техническую информацию на создаваемый НД.

1. Этап планирования работ по формированию НД

На данном этапе планируются сроки проведения работ по созданию НД, разрабатывается техническое задание (ТЗ), распределяются ресурсы, назначаются ответственные лица, после чего происходит непосредственно сбор НД.

2. Этап регистрации готового НД

Когда НД полностью сформирован, происходит его размещение в хранилище НД, составление сопроводительного текстового файла (СТФ) и непосредственно регистрация, то есть внесение всей информации о нем в реестр.

3. Размещение в библиотеке НД

На данном этапе происходит размещение ключевых параметров НД в карточке библиотеки НД и публикация ее на сайте.

4. Смена версии/утилизация

В процессе использования НД с целью исправления ошибок или добавления новой информации, а также при создании новых НД на базе уже существующих для оптимизации выполнения работ и более рационального распределения ресурсов происходит смена версии, которая регламентируется с помощью введения мажорных, минорных и патч-версий [10,12].

5. Использование НД

После прохождения всех этапов создания НД можно приступить к его использованию по назначению.

ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

Методы заключаются в анализе собственного и мирового опыта по созданию и использованию медицинских НД, поиске и анализе медицинских справочников, разработке и обосновании структуры реестра, поиске научных публикаций с ключевыми словами «наборы данных», «реестр медицинских данных», размещенных в реферативных базах данных РИНЦ, Scopus, Web of Science.

Подготовка проекта единых стандартов представления информации о НД основывается на медицинских понятиях, требующих стандартизации и нормализации [14]. Современная процедурная терминология (Current Procedural Terminology) [15] предлагает стандартизованную номенклатуру и коды для медицинской визуализации, а онтологии обеспечивают семантическое отношение между терминами. На сегодняшний день существует множество справочников и словарей, разработанных с целью удобства представления данных и обеспечения электронного обмена медицинской информацией (например, SNOMED [16], LOINC [17], RadLex [18]), однако они имеют ряд ограничений [19], и многие пренебрегают их использованием, зачастую ограничиваясь лишь использованием Международной Классификацией Болезней (МКБ-10).

Публикация каждого готового НД должна сопровождаться соответствующей документацией в виде СТФ, в котором описаны основные параметры НД. На сегодняшний день единых стандартов такой документации не существует. Зачастую в СТФ упускается важная информация, которая могла бы позволить конечному пользователю принять решение о применимости данного НД в его задачах. Или, наоборот, такой файл может содержать избыточную, несистематизированную информацию, что так же затрудняет процесс поиска необходимых данных. За основу предлагаем взять базовую структуру СТФ, разработанную ранее в ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» [10].

Разметка результатов одного диагностического исследования — это дорогостоящая и трудозатратная процедура, поэтому необходимо обеспечить долгосрочное и надежное хранение данных с целью их возможного повторного использования для других задач, в том числе другими исследователями [20]. По причине того, что многие медицинские и научные учреждения, имея качественные и актуальные НД для решения задач в рамках машинного обучения, часто используют локальные специальные схемы кодирования, их повторное использование, в том числе и другими организациями [21] существенно ограничивается, что в свою очередь затрудняет обеспечение оптимизации использования данных, прозрачности, надежности и воспроизводимости разработок. Рациональное использование данных должно учитывать понятие «разумная бережливость» — один из принципов развития и использования технологий ИИ, согласно Указу Президента Российской Федерации «О развитии искусственного интеллекта в России» [3], который может быть достигнут лишь с помощью централизации процессов, связанных с созданием, хранением и использованием НД.

Зачастую данные хранятся в разрозненных медицинских хранилищах, представлены узкому кругу пользователей и не могут широко использоваться в разработках и тестированиях моделей ИИ [11]. Также для удобства практического применения и оперативного доступа к информации о НД недостаточно унифицировать СТФ, необходимо решение, позволяющее быстро и в наглядной форме получить доступ ко всем данным, а также к самим НД. Решение данной задачи заключается в подготовке проекта централизованного хранения информации о НД и самих НД в рамках одной организации с дальнейшими вариантами развития масштабирования на организации в отрасли и последующего добавления смежных отраслей по использованию ИИ.

Проблема отсутствия доступа к данным возникает не только в рамках одного учреждения, но и при сотрудничестве в области научных или коммерческих разработок, а это противоречит принципам поддержки конкуренции между организациями, осуществляющими деятельность в области ИИ, прописанным в «Национальной стратегии развития искусственного интеллекта» [3]. Для продвижения научных исследований в этой области необходимо развитие исследовательской инфраструктуры и обеспечение доступа к НД посредством создания общедоступных платформ для их хранения, а также разработка унифицированных методологий описания, сбора и разметки данных и механизмов их контроля [3]. Для этих целей существуют библиотеки НД, которые позволяют собрать и предоставить краткую систематизированную информацию о НД (карточка НД) и сами НД для публичного использования, что позволяет компаниям по созданию и внедрению технологий ИИ, а также отдельным пользователям быстро изучить и оценить, какие НД могут быть полезны в их работе. Однако из-за отсутствия единых стандартов представления данных, а также их разрозненного хранения часто данные не систематизированы и неудобны для изучения, например, НД на ресурсах <https://github.com/>, <https://www.kaggle.com/>. База данных Национального Института Рака (<https://imaging.datacommons.cancer.gov/collections/>) удобнее в использовании благодаря единому стилю представления данных, однако в карточках НД все же не хватает информации для принятия решения о возможности их применения в конкретных задачах машинного обучения, а названия НД неудобны в обращении, так как не отражают ключевую информацию для идентификации. Чтобы создавать удобные востребованные библиотеки необходим единый надежный источник информации о НД для синхронизации и предоставления в публичном поле.

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ БАЗА ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ И РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

На данный момент разработана структура реестра НД в медицинской инструментальной диагностике с разделами, отражающими информацию по всем этапам формирования и использования НД для машинного обучения, а также сопутствующая документация (Правила создания, изменения и использования НД и их учета, Руководство по заполнению реестра НД):

1. Количество записей в реестре: 312
2. Количество полей реестра: 103
 - 7 на этапе инициирования
 - 8 на этапе планирования
 - 73 карточка НД
 - 1 смена версии
 - 14 на этапе использования.

Предлагается классификация НД по целям их создания, классификация методов верификации данных, а также принципы формирования названий для стандартизации и наглядности представления НД.

Также на данный момент разработана карточка НД, которая позволяет наглядно и структурированно продемонстрировать всю необходимую информацию о НД, что дает возможность пользователям (публичным или внутренним) при необходимости обратиться к реестру для поиска подходящего НД и, в случае наличия, позволяет избежать дополнительных трудозатрат для создания нового НД.

В полях карточки заключена исчерпывающая информация для понимания возможности использования уже готового НД или формирования нового набора на базе уже существующего (рисунок 2).



Рисунок 2 — Карточка НД

Карточка НД содержит следующую информацию:

1. Клинические параметры: модальность, анатомическая область исследования, идентификаторы и коды, название целевой патологии, коды диагноза и целевой патологии нозологии, критерии включения/ невключения пациентов в исследование.
2. Популяционные параметры: информация о возрасте и поле пациентов, география и период сбора, эпидемиологическая обстановка и источник данных (фантомные, синтетические или пациенты).
3. Назначение (область применения): задачи создания НД, сценарий применения моделей ИИ, созданных на основе НД, виды и варианты тестирования, для которых создавался НД.
4. Параметры разметки: способы разметки, тип разметки (бинарная, мультикласс, мультилейбл), уровень детализации лейблов (исследование/серия/изображение; находка (локализация); находка (сегментация)), метод валидации/ верификации, количество и качество специалистов.

5. Технические параметры: критерии включения/ невключения в НД, условия сбора данных, форматы записи НД: объект разметки и результат разметки, количество записей НД, общий объем НД (Гб), перечень моделей и производителей, степень анонимизации, комментарий к НД.

Для широкого использования НД, а не только в пределах одной организации, существуют библиотеки НД (рисунок 3) (например, <https://mosmed.ai/datasets/> [22]). Библиотеки представляют собой систематизированное собрание НД, доступных для использования. НД представлены в виде каталога карточек, в котором вся информация стандартизирована и отображена в наглядной форме, что позволяет исследователям, разработчикам и компаниям быстро оценить применимость конкретного НД для их задач. Использование реестра позволяет оперативно выгрузить информацию в карточки каталога, при этом избежать ошибок и не потерять данные. Библиотеки НД позволяют разработчикам решений на основе машинного обучения получать актуальную информацию, что в свою очередь способствует повышению качества конечного продукта.



Рисунок 3 — Библиотека НД

Реестр НД может использоваться как в рамках одной медицинской организации, так и централизованно для групп медицинских организаций. Централизация процесса ведения реестра позволит стандартизировать и систематизировать подготовку медицинских НД в разных медицинских учреждениях. При этом, конечно же, требуется детальная проработка организационных и юридических аспектов данного процесса [23], а также перевод архитектуры реестра по аналогии с системами управления баз данных. В целевой модели должна быть единая база данных с распределенными по уровням доступа пользователями, представленная в наглядной форме, например, при помощи графического интерфейса, VI-системы (business intelligence). В соответствии с принципами эффективного менеджмента необходима организация процессов управления, технической поддержки, контроля доступа, корректности заполнения и актуализации имеющихся данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие технологий ИИ достигается путем увеличения объема доступных НД, прошедших разметку и структурирование, и развитие информационно-коммуникационной инфраструктуры для обеспечения доступа к НД.

Проект по разработке технологии структуризации и систематизации управления медицинскими НД для инструментальной диагностики, в основу которой положены разработанная терминология и принципы классификации информации, позволяет стандартизировать структуру информации о НД для машинного обучения, обеспечивает централизацию хранения, удобный и быстрый доступ ко всей информации о наборе данных, а также прозрачность, надежность и воспроизводимость результатов в сфере ИИ.

Решение перечисленных выше задач позволит развить основные направления повышения доступности и качества НД путем:

1. разработки унифицированных и актуализируемых методологий описания, сбора и разметки НД;
2. разработки механизма контроля за соблюдением указанных методологий;
3. создания общедоступных платформ для хранения НД с различными уровнями доступа;
4. установления приоритетного доступа российских государственных органов и организаций к платформам хранения НД.

Создание реестра позволит оперативно формировать наглядные библиотеки данных для обширного круга исследователей, разработчиков и компаний, что обеспечивает их широкое использование, оптимизацию ресурсов и способствует быстрому развитию и внедрению технологий ИИ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Ranschaert ER, Morozov S, Algra PR. Artificial intelligence in medical imaging: Opportunities, applications and risks. *Artificial Intelligence in Medical Imaging: Opportunities, Applications and Risks*. Published online January 29, 2019:1-373. doi:10.1007/978-3-319-94878-2
2. Группа Центра компетенций Национальной технологической инициативы на базе МФТИ по направлению «Искусственный интеллект». Искусственный интеллект. Индекс 2021 года. Аналитический сборник № 10. 2022. [Competence Center of the National Technology Initiative based on MIPT in the direction of «Artificial Intelligence». *Artificial Intelligence. AI Index Russia 2021. Analytical collection № 10.2022 (In Russ)*]. Доступно по: https://aireport.ru/ai_index_russia-2021. Ссылка активна на 12.07.2022.
3. Указ Президента Российской Федерации от 10.10.2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации.» 2019. [Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii ot 10.10.2019 g. «O razvitiu iskusstvennogo intellekta v Rossijskoj Federacii» № 490. (In Russ)] Доступно по: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/44731/page/1> Ссылка активна на 12.07.2022.
4. Соболева С.Ю., Голиков В.В., Тажибов А.А. Информационные технологии в здравоохранении: особенности отраслевого применения. *E-Management*. 2021; 4(2):37-43. [Soboleva S.U., Golikov V.V., Tazhibov A.A. Information technologies in healthcare: features of sectoral implementing. *E-Management*. 2021;4(2):37-43. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26425/2658-3445-2021-4-2-37-43>

5. Dash S., Shakyawar S., Sharma M., Kaushik S. Big data in healthcare: management, analysis and future prospects. *Journal of Big Data*. 2019;6(1):1-25. doi:10.1186/S40537-019-0217-0/FIGURES/6
6. Морозов С.П., Владзимирский А.В., Ледихова Н.В., Андрейченко А.Е., Арзамасов К.М., Баланюк Э.А., Гомболевский В.А., Ермолаев С.О., Живоденко В.С., Идрисов И.М., Кирпичев Ю.С., Логунова Т.А., Нуждина В.А., Омелянская О.В., Раковчен В.Г., Слепушкина А.В. Московский эксперимент по применению компьютерного зрения в лучевой диагностике: вовлеченность врачей-рентгенологов // *Врач и информационные технологии*. 2020. № 4. С. 14-23 [Morozov S., Vladzimirskyy A., Ledikhova N., et al. Moscow experiment on computer vision in radiology: involvement and participation of radiologists. *Vrach i informacionnye tehnologii*. 2020;(4):14-23. (In Russ.)] doi: 10.37690/1811-0193-2020-4-14-23
7. Jin C, Chen W, Cao Y, et al. Development and evaluation of an artificial intelligence system for COVID-19 diagnosis. *Nature Communications*. 2020;11(1). doi:10.1038/S41467-020-18685-1
8. T. Logunova, A. E. Andreychenko, V. Klyashtorny, K. M. Arzamasov, A. Vladzimirskyy, S. Morozov Artificial intelligence services' impact on radiologist's performance in the context of the COVID-19 pandemic. *Insights Imaging*. 2021, 12 (Suppl 2): 216. doi: 10.1186/s13244-021-01014-5
9. С. П. Морозов, А. В. Гаврилов, И. В. Архипов и др. Влияние технологий искусственного интеллекта на длительность описаний результатов компьютерной томографии пациентов с COVID-19 в стационарном звене здравоохранения // *Профилактическая медицина*. 2022. Т. 25. № 1. С. 14-20. [Morozov SP, Gavrilov A v., Arkhipov I v., et al. Effect of artificial intelligence technologies on the CT scan interpreting time in COVID-19 patients in inpatient setting. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(1):14-20. (In Russ.)] doi: 10.17116/profmed20222501114
10. Павлов Н.А., Андрейченко А.Е., Владзимирский А.В., Ревазян А.А., Кирпичев Ю.С., Морозов С.П. Эталонные медицинские датасеты (MosMedData) для независимой внешней оценки алгоритмов на основе искусственного интеллекта в диагностике // *Digital Diagnostics*. — 2021. Т. 2. №1. С. 49-66. [Pavlov N.A., Andreychenko A.E., Vladzimirskyy A.V., Revazyan A.A., Kirpichev Y.S., Morozov S.P. Reference medical datasets (MosMedData) for independent external evaluation of algorithms based on artificial intelligence in diagnostics. *Digital Diagnostics*. 2021;2(1):49-66. (In Russ.)] doi: 10.17816/DD60635
11. Willemink MJ, Koszek WA, Hardell C, et al. Preparing medical imaging data for machine learning. *Radiology*. 2020;295(1):4-15. doi:10.1148/RADIOL.2020192224
12. Морозов С.П., Владзимирский А.В., Андрейченко А.Е., Ахмад Е.С., Блохин И.А., Гомболевский В.А., Зинченко В.В., Кульберг Н.С., Новик В.П., Павлов Н.А. Регламент подготовки наборов данных с описанием подходов к формированию репрезентативной выборки данных. Часть 1. 2021. [Morozov S.P. et al. Reglament podgotovki naborov dannyh s opisaniem podhodov k formirovaniyu reprezentativnoj vyborki dannyh, Chast' 1, 2021, (In Russ.)] Доступно по: https://tele-med.ai/media/documents/MP__Регламент_подготовки_наборов_данных_Ч.1_Препринт.pdf Ссылка активна на 12.07.2022.
13. Mayer-Schonberger V., Ramge T., Reinventing Capitalism in the Age of Big Data. 2018.
14. Newman-Griffis D, Divita G, Desmet B, Zirikly A, Rosé CP, Fosler-Lussier E. Ambiguity in medical concept normalization: An analysis of types and coverage in electronic

-
- health record datasets. *J Am Med Inform Assoc.* 2021;28(3):516. doi:10.1093/JAMIA/OCAA269
15. UMLS Metathesaurus — CPT (CPT — Current Procedural Terminology) — Metadata. Accessed April 19, 2022. <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/sourcereleasedocs/current/CPT/metadata.html>
 16. SNOMED International [Electronic resource]. URL: <https://www.snomed.org/> (accessed: 12.07.2022).
 17. Logical Observation Identifiers Names and Codes [Electronic resource]. URL: <https://loinc.org/> (accessed: 19.04.2022).
 18. RadLex Term Browser [Electronic resource]. URL: <http://radlex.org/> (accessed: 19.04.2022).
 19. Filice RW, Kahn CE. Biomedical Ontologies to Guide AI Development in Radiology. *Journal of Digital Imaging.* 2021;34(6):1331-1341. doi:10.1007/S10278-021-00527-1/FIGURES/4.
 20. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IjJ, et al. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Scientific Data* 2016 3:1. 2016;3(1):1-9. doi:10.1038/sdata.2016.18
 21. Wang JW, Williams M. Registries, Databases and Repositories for Developing Artificial Intelligence in Cancer Care. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2022;34(2): e97-e103. doi:10.1016/J.CLON.2021.11.040
 22. <https://mosmed.ai/datasets/> [интернет] Наборы данных. / ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» Доступно по: <https://mosmed.ai/datasets/> Ссылка активна на 12.07.2022.
 23. Zaletel M., Kralj M., Magajne M., Methodological guidelines and recommendations for efficient and rational governance of patient registries. Institute PDLN, 2015. Published online 2015. Accessed May 21, 2022. https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/patient_registries_guidelines_en_0.pdf

КЛАСС УГЛУБЛЕННОГО ИЗУЧЕНИЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК «ШКОЛА БИОМЕДИЦИНЫ»

Организация: МБОУ ДО ДДИЮ Г. Охи, ГБУЗ «Охинская ЦРБ»

Проектная команда: Шабалин С.Ю.¹, Бабина О.С., Тарабановская А.О.

1. Врач УЗД Охинской ЦРБ

«Школа биомедицины» — проект, реализуемый на базе Муниципального бюджетного образовательного учреждения дополнительного образования Дом детства и юношества г. Охи. Предполагает еженедельное обучение детей и молодежи МО ГО «Охинский» в возрасте от 12 до 18 лет основам медико-биологических наук.

Проект направлен на создание условий для реализации интереса учащихся к медико-биологическим наукам с целью их дальнейшего профессионального самоопределения и выбора профессии медико-биологического профиля.

В рамках проекта планируется проведение теоретической и практической подготовки, в том числе в условиях диагностических и лечебных подразделений ГБУЗ «Охинская районная центральная больница».

Проект предусматривает формирование волонтерского движения из числа обучающихся по программе с целью их дальнейшей интеграции в смежные направления добровольчества, а также формирования гражданской культуры.

ПРОБЛЕМА, НА РЕШЕНИЕ КОТОРОЙ НАПРАВЛЕН ПРОЕКТ

Недостаточность материально-технической базы для создания условий, способствующих углубленному изучению основ медицинских знаний, биохимических и физиологических процессов, протекающих на уровне организма человека.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Создать условия для проведения теоретических и практических занятий в области медико-биологических наук для детей и молодежи МО ГО «Охинский» в возрасте от 12 до 18 лет с целью их дальнейшего профессионального самоопределения и выбора профессии медико-биологического профиля.

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

1. Сформировать первоначальные знания по анатомо-физиологическим особенностям строения органов и систем организма человека.
2. Сформировать навыки оказания первой медицинской помощи при внезапных заболеваниях и травмах.
3. Обучить основным приемам работы на световом микроскопе и лабораторном оборудовании.

4. Обучить основам интерпретации данных лабораторных и инструментальных методов диагностики
5. Сформировать навыки выполнения некоторых предписаний врача по уходу за больным.
6. В процессе реализации проекта из числа обучающихся сформировать команду волонтеров для осуществления посильной помощи населению, находящемуся под наблюдением медицинских организаций.

ПЛАНЫ РАЗВИТИЯ И УСТОЙЧИВОСТЬ ПРОЕКТА

Проект «Школа биомедицины» является долгосрочным. Обучение по программе проводится на основе свободного набора, при наличии свободных мест в группах. Набор обучающихся по программе круглогодичный. Проект мультипликативен. Возможно расширение социального взаимодействия: создание смежных программ подготовки и сетевого взаимодействия с обучающимся сельских поселений муниципального образования. По мере освоения разделов программы обучающиеся будут привлекаться к участию в акциях, социально-значимых проектах и мероприятиях, конкурсах, олимпиадах и конференциях естественно — научного профиля.

Обучающиеся, успешно освоившие дополнительную программу, будут иметь рекомендательные письма к поступлению в профильные учебные заведения. Инициативная группа проекта заручилась поддержкой развития проекта в лице руководства ГБУЗ «Охинская ЦРБ», методического Центра довузовской подготовки ГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» г. Благовещенска.

В рамках развития деятельности проекта возможно создание сетевого взаимодействия по обеспечению успешно освоившим программу обучающимся приоритета при поступлении на обучение на лечебный и педиатрический факультеты в ГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» г. Благовещенска.

Партнерские отношения с учреждением здравоохранения в Охинском районе — Охинской ЦРБ, ведущим медицинским ВУЗом — Амурской государственной медицинской академией, станут для проекта гарантом его устойчивого развития.

Ожидаемые результаты проекта

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

- Количество человек, которым оказаны услуги в сфере образования, просвещения — свыше 20 человек;
- Количество человек, принявших участие в мероприятиях проекта — свыше 400;
- Количество дисциплин, освоенных обучающимися — 13;
- Количество мероприятий проекта — свыше 15;
- Количество часов образовательной деятельности (теоретические, практические) — 144 ч.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

1. Формирование теоретических и практических знаний обучающихся в следующих областях:
 - Анатомия — физиологические особенности строения органов человеческого тела;
 - Основы интерпретации данных лабораторных и инструментальных методов диагностики;
 - Особенности строения и функции органов человеческого тела;

- Назначение и функции диагностического оборудования для возможности получения изображения внутренних органов:
 - Основные функции и принцип работы светового микроскопа и лабораторного оборудования;
 - Особенности развития системы здравоохранения в Сахалинской области, стране;
 - Базовые принципы оказания первой доврачебной медицинской помощи при внезапных заболеваниях и травмах.
2. Профессиональное самоопределение школьников и выбор профессии медико-биологического профиля.
 3. Формирование имиджа и популяризация профессий медицинской направленности и смежных отраслей.
 4. Формирование команда волонтеров — медиков для осуществления посильной помощи населению, находящемуся под наблюдением медицинских организаций.
 5. Проведение мероприятий, акций, встреч, обучающих семинаров для населения Охинского района, сотрудников организаций и предприятий по основам оказания первой доврачебной медицинской помощи.
 6. Вовлечение детей и молодежи в участие в конкурсах, конференциях и олимпиадах естественно — научного профиля.

МИКРОБНО-ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ ТЕСТ ДЛЯ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Организация: ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Проектная команда: Шереметьева М.А.¹, Арзамасцева И.В.²

1. *Ординатор 1 года кафедры Клиническая лабораторная диагностика*
2. *Доцент, кафедра Терапевтической и детской стоматологии*

ВВЕДЕНИЕ

Большинство воспалительных заболеваний пародонта связано с наличием и/или избыточным ростом анаэробных микроорганизмов, и особую роль здесь играют бактерии «красного» комплекса: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Bacteroides forsythus* (*Tannerella forsythia*).

Отличительной особенностью этих микроорганизмов является способность к синтезу трипсиноподобных ферментов, которые разрушают межклеточный матрикс тканей пародонта. Кроме того, это одни из немногих культивируемых бактерий зубного налета. Обнаружение бактерий «красного» комплекса дает важную информацию о степени тяжести пародонтита и скорости прогрессирования заболевания.

На сегодняшний день существует множество методов для выявления пародонтопатогенных микроорганизмов, но для их проведения требуется лабораторное оборудование и потому их невозможно провести непосредственно на стоматологическом приеме.

Микробно-ферментативный тест является современной альтернативой бактериальным методам исследования, и главное его преимущество — это получение результата через 5-7 минут без использования лабораторного оборудования. Ярким примером является BANA тест, который широко распространен зарубежом. Однако, на территории Российской Федерации данный тест лицензии не имеет и отечественных его аналогов нет.

Способность BANA теста выявлять анаэробную инфекцию, вызванную бактериями «красного» комплекса и, вероятно, предсказывать будущую потерю прикрепления, указывает на то, что данный метод диагностики полезен при лечении пациентов с болезнями пародонта. BANA тест показал высокую специфичность (87 %) и высокую чувствительность (77%) в отношении бактерий «красного» комплекса в сравнении с результатами ИФА.

В работе Singh M. с соавт. была выявлена положительная корреляция между наличием микроорганизмов «красного» комплекса в зубном налете и степенью тяжести пародонтита. Syed et al. сообщали о наличии положительной корреляции между увеличением активности фермента и развитием бактериального налета.

При этом Bretz и др. продемонстрировали, что наддесневой налет не влияет на результаты гидролиза BANA.

Кроме того, имеется соответствие между увеличением глубины пародонтального кармана и положительным результатом BANA теста.

Отмечалась высокая частота BANA-положительных результатов (66%), полученных на участках глубиной 2-3 мм, что может быть связано с интенсивной колонизацией BANA-положительными микроорганизмами даже небольших по глубине карманов.

Watson et al. продемонстрировали в своей работе, что дети, родители которых были колонизированы BANA-положительными микроорганизмами в 9,8 раз чаще колонизировались

этим же микроорганизмами. А дети, чьи родители имели клинические признаки пародонтита, в 12 раз чаще колонизировались пародонтопатогенными бактериями. Полученные данные согласуются с гипотезой о том, что дети могут получить BANA-положительные микроорганизмы от своих родителей, особенно если родители страдают пародонтитом.

В своей работе Turton с соавт. проверили гипотезу о том, что BANA тест может информировать о возможном риске неблагоприятного исхода беременности, и, в частности, преждевременных родов.

Результаты теста подкрепляют данные клинического осмотра согласно исследованию Marcio Fernando de Moraes с соавт.

Было показано, что результаты BANA теста статистически достоверно коррелируют с тяжестью деструкции пародонта. Исходя из вышеизложенного, разработка и внедрение микро-ферментативного экспресс-теста в стоматологическую практику является актуальной.

ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОБНО-ФЕРМЕНТАТИВНОГО ТЕСТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Поскольку заболевания пародонта в основном представляют собой смешанную инфекцию с участием нескольких микроорганизмов в различных, вероятно взаимозаменяемых, комбинациях, значит и эффективный диагностический тест при болезнях пародонта должен выявлять наличие нескольких микроорганизмов.

Таким образом, основная сложность заключается в определении у пародонтопатогенных бактерий свойств, которые бы резко отличали их от непародонтопатогенных.

Выбор *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Bacteroides forsythus* в качестве ключевых микроорганизмов основан на наличии у них фермента, способного гидролизовать бензоил-DL-аргинин-нафтиламид.

Методика проведения теста: для оценки риска заболеваний пародонта необходимо снять поддесневой налет с помощью кюреты, нанести соскоб на тест-полоску, насыщенную энзимом BANA, затем полоску вставить в отверстие прибора для нагрева (можно использовать ThermaPrep Oven). При наличии *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* или *Treponema denticola* в составе налета тест-полоска окрашивается в голубой цвет. Чем насыщеннее голубой цвет, тем выше концентрация бактерий.

Кроме этого, возможно применение тест-полосок, содержащих три зоны детекции (для определения *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*). Для определения наличия/отсутствия этих микроорганизмов каждая зона должна быть представлена специфичным для каждого микроорганизма субстратом. Например, специфичным для *Treponema denticola* является SAAPFNA (N-сукцинил-1-аланил-1-аланил-1-пролил-1-фенил-аланин-п-нитроанилид). Данный субстрат подвергается гидролизу в присутствии *Treponema denticola*, соответственно произойдет изменение цвета в зоне детекции, что подтвердит наличие данного микроорганизма в налете.

Для *Tannerella forsythia* специфичной является сериноподобная протеаза — миролаза. Для *Porphyromonas gingivalis* специфичными являются цистеиновые протеазы способствуют повышенной чувствительности к ЛПС, отщепляя CD 14 на моноцитах; обладают коллагеназной активностью; ингибируют TNF-а. Выделены и очищены 3 цистеиновые протеазы, способные гидролизировать пептидные связи в Arg-X остатках (Arg-гингипаин или RGP), и одна со специфичностью Lys-X (Lys-гингипаин или KGP) — гингипаин R и гингипаин K.

Однако, учитывая, что эти три микроорганизма чаще всего встречаются в комплексе (отсюда и их название — бактерии «красного» комплекса), наиболее выгодным является применение тест-полосок с бензоил-DL-аргинин-нафтиламидом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробно-ферментативный тест является достаточно надежным и быстрым диагностическим тестом, который позволяет в течение 15 минут получить информацию о наличии пародонтопатогенных бактерий в образцах зубного налета и наглядно продемонстрировать пациенту результаты обследования. Дополнительно следует отметить то, что наличие крови и/или слюны в образце не мешает гидролизу, однако, кровь в образце может затруднять визуализацию результатов. Целесообразно проведение данного теста при планировании имплантации, ортодонтического лечения.

Кроме того, были получены статистически значимые различия между исходами беременности у BANA-отрицательных и BANA-положительных матерей, тем самым подобный тест может указывать на необходимость проведения пародонтальной терапии для снижения риска неблагоприятного исхода беременности и может стать частью стандартного обследования женщин в период беременности.

Микробно-ферментативный тест может быть использован для более эффективной оценки состояния тканей пародонта, наблюдения за пациентами при проведении пародонтологического лечения. При этом положительный тест является показанием к назначению антибактериальных препаратов.

Преимуществами микробно-ферментативного теста являются:

- Простота применения;
- Высокая точность;
- Низкая стоимость;
- Быстрое получение результата;
- Наглядность.

Широкая распространенность воспалительных заболеваний пародонта среди населения, негативное влияние пародонтопатогенов на сердечно-сосудистую систему (*P.gingivalis* обладает способностью дестабилизировать атеросклеротические бляшки), на течение беременности (*P.gingivalis* ингибирует ремоделирование спиральных артерий матки, вызывает повышенную экспрессию цитокинов про-Т-хелперного 1 типа, задержку роста плода, спонтанные преждевременные роды и т.д.) подтверждает необходимость разработки и внедрения микробно-ферментативного теста (аналога BANA test) в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Apsey DJ, Kaciroti N, Loesche WJ. The diagnosis of periodontal disease in private practice. *J Periodontol.* 2006 Sep;77(9):1572-81. doi: 10.1902/jop.2006.050449. PMID: 16945036.
2. Bretz WA, Lopatin DE, Loesche WJ. Benzoyl-arginine naphthylamide (BANA) hydrolysis by *Treponema denticola* and/or *Bacteroides gingivalis* in periodontal plaques. *Oral Microbiol Immunol.* 1990 Oct;5(5):275-9. doi: 10.1111/j.1399-302x.1990.tb00425. x. PMID: 2098702.
3. Dhalla N, Patil S, Chaubey KK, Narula IS. The detection of BANA micro-organisms in adult periodontitis before and after scaling and root planing by BANA-Enzymatic™ test kit: An in vivo study. *J Indian Soc Periodontol.* 2015 Jul-Aug;19(4):401-5. doi: 10.4103/0972-124X.154167. PMID: 26392688; PMCID: PMC4555797.
4. Figueiredo LC, Toledo BE, Salvador SL. The relationship between place BANA reactivity and clinical parameters in subjects with mental disabilities. *Spec Care Dentist.* 2000 Sep-Oct;20(5):195-8. doi: 10.1111/j.1754-4505.2000.tb00019. x. PMID: 11203898.

5. Hirsch, D., Kulbersh, R. and Kaczynski, R., 1996. Assessment of pretreatment orthodontic patients using the BANA test. [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(97\)70240-3](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(97)70240-3)
6. Muthukumar S, Anand MV, Madhankumar S. Relationship between gingival bleeding and anaerobic periodontal infection assessed by BANA (N-Benzoyl-DL-Arginine- β -Naphthylamide) assay. *J Pharm Bioallied Sci.* 2014;6(Suppl 1): S70-S73. doi:10.4103/0975-7406.137391
7. Loesche WJ, Lopatin DE, Giordano J, Alcoforado G, Hujoel P. Comparison of the benzoyl-DL-arginine-naphthylamide (BANA) test, DNA probes, and immunological reagents for ability to detect anaerobic periodontal infections due to *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Bacteroides forsythus*. *Journal of Clinical Microbiology.* 1992 Feb;30(2):427-433. DOI: 10.1128/jcm.30.2.427-433.1992. PMID: 1311335; PMCID: PMC265072.
8. Loesche WJ, Giordano J, Hujoel PP. The Utility of the BANA Test for Monitoring Anaerobic Infections due to Spirochetes (*Treponema denticola*) in Periodontal Disease. *Music & Science.* 1990;69(10). doi:10.1177/2059204319842058
9. Takaishi Y, Morii H, Miki T. The benzoyl-DL arginine-naphthylamide (BANA) test and polymerase chain reaction measurement of pathogenic bacteria can assess the severity of periodontal disease. *International Journal of Tissue Reactions.* 2003 ;25(1):19-24. PMID: 12854883.
10. Turton MS, Henkel RR, Africa CWJ. A simple point of care test can indicate the need for periodontal therapy to reduce the risk for adverse pregnancy outcomes in mothers attending antenatal clinics. *Biomarkers.* 2017 Dec;22(8):740-746. doi: 10.1080/1354750X.2017.1334151. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28562097.
11. Watson M-R, Bretz W, Loesche W. Presence of *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* in Children Correlated with Periodontal Disease of Their Parents. *Journal of Dental Research.* 1994;73(10):1636-1640. doi:10.1177/00220345940730100801
12. Wetzel AC, Neuenschwander-Schüpbach A, Lopatin DE, Lang NP. Use of BANA hydrolysis as a diagnostic test for identifying periodontopathic environments. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 1991;101(9):1127-32. PMID: 1792543.
13. Шереметьева М.А. Применение BANA TEST в диагностике воспалительных заболеваний пародонта. *Трансляционная медицина.* 2022. Т. 9. № 2. С. 293-294.

РАЗРАБОТКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ УРЕТРАЛЬНЫХ КАТЕТЕРОВ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Организация: ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России

Проектная команда: Юзбекова А.А.

ЦЕЛЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОЕКТА

Разработка уретральных катетеров с антибактериальным покрытием.

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

1. Оценить эффективность предотвращения формирования микробных пленок на поверхности уретрального катетера, содержащего антибактериальное покрытие.
2. Исследование физико-химических основ, а также выявление механизма антибактериальной активности нанопленок катетера на различные штаммы микроорганизмов; апробирование катетеров с нанопокрытием на животных.

НАЗНАЧЕНИЕ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОГО ПРОДУКТА

Результатом реализации проекта станут уретральные катетеры с активными антибактериальными нанопленками. Такое покрытие является эффективной стратегией защиты поверхности изделия от патогенной биопленки, тем самым уменьшает вероятность возникновения инфекции мочевыводящих путей. В связи с этим спрос на данный продукт повысится, как со стороны государственного сектора медицины, так и со стороны частных медицинских учреждений.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ПРЕДЛАГАЕМЫХ В ПРОЕКТЕ РЕШЕНИЙ:

1. В разработке новой технологии производства силиконовых катетеров с бактерицидным нанопокрытием.
2. В исследовании особенностей нового покрытия силиконовых катетеров, полученного путем атомно-слоевого осаждения ультратонких пленок TiO_2 , Al_2O_3 и сплава $Al_2O_3+TiVO_x$

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОЕКТА

Необходимость проведения научно-исследовательской работы прежде всего обусловлена тем, что катетер-ассоциированная инфекция занимает лидирующие позиции, являясь одним из самых распространенных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Проведение данной работы позволит убедиться в эффективности антимикробного и антипатогенного эффекта покрытия и даст гарантию на успешную профилактику катетер-обусловленных инфекций. Разработка предоставит лечащим врачам действенное оружие для борьбы с бактериальной колонизацией, готовое к использованию сразу же после извлечения из упаковки.

Оптимизация технологий в медицине, в частности усовершенствование техники разработки уретральных катетеров, заключающейся в нанесении активных антибактериальных нанопленок методом АСО, позволит повысить уровень качества оказываемой помощи и медицинского обслуживания населения в целом.

Как подчеркнул президент РФ В.В. Путин, «Эпидемия повсеместно и многократно ускорила внедрение телемедицины, искусственного интеллекта, нанотехнологий, новых подходов в диагностике, проведении операций, реабилитации, производстве лекарственных препаратов. И наша задача — поставить такие технологии на службу гражданам нашей страны. Именно на новой технологической базе нам надо выстроить всю систему здравоохранения, при этом не ослабляя внимания к острым повседневным проблемам. А их, как мы знаем, много, прежде всего в первичном звене медицинской помощи».

<http://www.kremlin.ru/events/president/news/65418>

Актуальность проекта в части исполнения Указа Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»:

Предлагаемый проект нацелен на решение целевых показателей и задач, изложенных в пунктах 2-б, 4-а, 4-б Указа Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года».

1. Внедрение усовершенствованного медицинского изделия с антибактериальным покрытием даст гарантию на успешную профилактику катетер-ассоциированных инфекций, занимающих лидирующие позиции среди инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Это в той или иной степени приведет к снижению показателей смертности населения трудоспособного возраста.
2. Разработка инновационных медицинских технологий и их внедрение в систему здравоохранения, поддержка наиболее актуальных и востребованных направлений медицинской науки <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027>

Основные технические параметры, определяющие количественные, качественные и стоимостные характеристики продукции (в сопоставлении с существующими аналогами, в т.ч. мировыми)

Представляемая разработка соответствует техническим регламентам.

Качественная характеристика:

Специфической качественной характеристикой изделия является нанопокрывание, внедренное в силиконовую матрицу катетера методом атомно-слоевого осаждения. Оно индуцирует уменьшение поверхностного роста патогена без признаков системной токсичности, что снижает вероятность возникновения инфекции мочевыводящих путей. В отличие от аналогов с серебряным покрытием (**Катетер Фолея двухходовой силиконовый посеребренный. Изготовитель: Medtronic-COVIDien, США**) предлагаемый продукт обладает более длительным антибактериальным действием. Это позволяет сберечь бюджет потребителя от дополнительных расходов на новые материалы и лекарственные препараты. В качестве основного компонента для создания изделия предполагается использовать силикон-материал, который зарекомендовал себя как биосовместимый, устойчивый к температурной обработке и не позволяющий солям откладываться на внутренней поверхности. В отличие от латекса (**Катетер Фолея двухходовой латексный с гидрофильным покрытием. Изготовитель: Arxmed, Китай**) аллергии не вызывает.

Стоимостная характеристика:

С точки зрения экономики, технология АСО очень выгодно и легко коммерциализуется по сравнению с другими методами. Например, покрытия можно осуществить большими партиями с одного раза в больших камерах из газовой фазы, прекурсоры не дорогие. Поэтому стоимость разработки будет ниже стоимости аналогов с серебряным покрытием. К тому же, антибактериальная пленка, которая является ярким преимуществом предлагаемого изделия составляет 20% от общей стоимости продукта.

Конструктивные требования

Конструктивно изделие представляет собой типичный катетер Фолея, имеющий 2 или 3 канала, каждый из которых имеет индивидуальное предназначение.

Материал медицинского назначения: силикон-100% Силиконовая матрица катетера покрыта однородными легированными конформными слоями TiO_2 , Al_2O_3 либо сплавом $Al_2O_3+TiVOx$. Антибактериальное покрытие необратимо связывается и фиксируется на поверхности катетера и его вымывания или же растворения не может произойти даже при длительном использовании.

Привычная техника манипуляций остается без изменений. Такой катетер эффективно снижает риск возникновения катетер-ассоциированных инфекций, при этом обеспечивая максимальное удобство для применения.

Упаковка

Блистер, бокс, картон. Продукт будет находиться в стерильном физиологическом растворе и сразу после вскрытия упаковки годен к применению. Следует хранить в горизонтальном положении, в прохладном, темном и сухом месте. Срок годности: 5 лет.

По возрастной и половой категории разделяются на мужские, женские и детские катетеры.

Показания к применению:

1. Отведение мочи из мочевого пузыря.
2. Лечение патологий и травм мочевыводящей системы.
3. Подготовка к оперативным вмешательствам.

Требования по патентной защите (наличие патентов), существенные отличительные признаки создаваемого продукта (технологии) от имеющихся, обеспечивающие ожидаемый эффект

После реализации проекта планируется подача заявки для защиты интеллектуальной собственности, поскольку демонстрируется усовершенствованная технология разработки уретральных катетеров с использованием нового активного наноматериала с особыми антибактериальными свойствами.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН ПРОЕКТА**Первый этап:**

I квартал: Разработка методики нанесения ультратонких пленок TiO_2 , Al_2O_3 и сплава $Al_2O_3+TiVOx$ на поверхность силиконового материала, используемого для изготовления уретральных катетеров на основе технологии атомно-слоевого осаждения (АСО) с контролируемой толщиной.

II квартал: Осаждение образцов АСО пленок TiO_2 , Al_2O_3 и сплава $Al_2O_3+TiVO_x$ с различной толщиной и составом, варьируя количество суперциклов атомно-слоевого осаждения (АСО).

III квартал: Катетеризация подопытных животных, мониторинг их состояния.
IV квартал: Изъятие катетеров; биологический и физико-химический анализ катетеров. Сравнительный анализ покрытых и непокрытых катетеров, исследование влияния нанопокрывов на инфекции мочевыводящих путей.

Второй этап:

I квартал: Анализ и интерпретация полученных данных. Выявление зависимости антибактериальных свойств нанопокровов от состава, толщины и температурного режима их синтеза (технологических характеристик).

II квартал: Выбор нанопленок (биомедицинского материала), оптимальных по толщине и по составу, с высокой антибактериальной активностью на основе полученных данных.

III квартал: Катетеризация подопытных животных с оптимальными покрытиями для катетеров, мониторинг их состояния. Выявления механизма воздействия нанопокровов на их антибактериальные свойства.

IV квартал: Изъятие катетеров; биологический и физико-химический анализ поверхности катетеров на предмет формирования биопленок (инфекций) на поверхности покрытых и непокрытых катетеров. Подготовка рекомендации для коммерческого производства новых катетеров с нанопокрововыми и улучшенными антибактериальными свойствами.

КОММЕРЦИАЛИЗУЕМОСТЬ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Область применения

Медицина

Оборудование

В лаборатории «ФабЛаб»:

1. Высокотемпературная трубчатая печь
2. Необходимые комплектующие для проведения атомно-слоевого осаждения
3. Перчаточный бокс с управляемой атмосферой, в комплект которого входит датчик кислорода 800-0A (PLASLAB, США)
4. Генератор азота N_2

И инфраструктура, необходимая для характеристики пленок.

Также имеются 3 реактора для АСО/МСО в лаборатории, созданной на базе ДГУ.



Рисунок 1.

ИМЕЮЩИЕСЯ АНАЛОГИ

Прямой аналог:

Силиконовый катетер с тонкослойным покрытием из сплава серебра (Катетер Foley двухходовой силиконовый посеребренный).

Изготовитель: Medtronic-COVIDien, США.

Средняя стоимость- 990 RUB)

Преимущества:

- Серебряное напыление способствует уничтожению микробов, способных проникнуть в мочевой тракт.
- Более широкий просвет для дренажа.
- Пригоден для людей с аллергией на латекс.

Недостатки:

- Антимикробный эффект является кратковременным и длится не более 28 дней. Это означает, что катетер не имеет дополнительного преимущества в снижении инфекций по истечении 28 дней и, следовательно, нуждается в замене для обеспечения сохранения оптимального антимикробного эффекта. Не исключает возможность инфицирования.
- Могут быть менее гибкими, чем катетеры с латексным покрытием
- Высокая стоимость

Косвенный аналог:

Латексный катетер с гидрофильным покрытием.

(Катетер Foley двухходовой латексный с гидрофильным покрытием).

Изготовитель: Arxmed, Китай

Средняя стоимость: 110 RUB)

Преимущества:

- Может уменьшить трение слизистой уретры во время введения
- Выгодная цена

Недостатки:

- Гидрофильная оболочка не обеспечивает защиты от инфицирования, а лишь облегчает проведение медицинской манипуляции.
- Не пригоден для людей с аллергией на латекс.

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ «BIOMARKER», ГЛАВНЫЙ ФУНКЦИОНАЛ КОТОРОЙ ИНТЕРПРЕТИРОВАТЬ ЛАБОРАТОРНЫЕ АНАЛИЗЫ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ (ПАЦИЕНТА)

**Организация: Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»**

**Проектная команда: Яблуновский В.С., Арифов А.Е., Волна К.В.,
Медведева М., Радковская М.С.**

ВВЕДЕНИЕ

Разработка программы, главный функционал которого — по фотографии или электронным носителям за считанные секунды интерпретировать результаты лабораторных анализов пользователя (пациента). Программа будет выводить возможные причины отдельных отклонений, лабораторные синдромы, наиболее вероятные диагнозы, давать рекомендации для верификации и дальнейшей диагностики предполагаемого заболевания на основании клинических рекомендаций, а также следить за динамикой отклоненных биомаркеров.

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Привязанность знаний врача к наиболее распространенным референсным значениям лабораторных показателей, которые не захватывают весь спектр возрастных и половых особенностей пациента, таким образом если лаборатория предоставляет результаты анализов без референсов могут возникать ошибки интерпретации.

Ошибки лабораторий, которые указывают референсные значения, не соответствующие полу, возрасту, или физиологическому состоянию (беременность) пациента.

Человеческий фактор врача при интерпретации лабораторных данных (ошибки в выявлении лабораторных синдромов, латентных состояний, неправильная постановка диагноза, назначение неправильного лечения из-за допущенных ошибок в интерпретации). Например, назначение препаратов железа пациентам с «Талассемией», при неправильном диагнозе «Железодефицитная анемия».

Самодиагностика пациента, поиск причин отклонений отдельных показателей в интернете.

Типовые нормы времени на посещение врачей поликлиники (врач-терапевт 15 минут) не позволяют врачу в полной мере уделить должное время лабораторным показателям пациента, из-за чего могут возникать ошибки интерпретации.

Перечисленные проблемы делают актуальным разработку программы «Biomarker».

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Название проекта: «Biomarker»

Область применения: программное обеспечение, предназначенное для работы на смартфонах, планшетах, персональных компьютерах и других устройствах, разработанное для конкретных платформ (IOS, Android, Windows, macOS).

Главная идея проекта: Разработка программы, функционал которой заключается в интерпретации лабораторных анализов пользователя. Пользователь проходит регистрацию, указывает пол, возраст, наличие хронических заболеваний и физиологических состояний (беременность). Загружает результаты всех актуальных лабораторных анализов на данный момент с помощью камеры, электронных носителей или вводит данные вручную. При наличии в бланке анализа референсов которые указала лаборатория, сравнивает результаты пользователя с данными референсами, после проверки их соответствия возрасту и полу пользователя. Если бланк анализа не содержит референсов, результаты пользователя сравниваются с имеющейся базой данных. Выявленные отклонения включаются в алгоритм для определения синдромов и наиболее вероятных диагнозов. После чего пользователю выводятся рекомендации для верификации и дифференциальной диагностики выявленного отклонения, а также дополнительные методы диагностики для определения причины, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний на основании клинических рекомендаций, включающие в себя лабораторные исследования, инструментальные и консультации соответствующих специалистов. Программа отслеживает динамику отклоненных показателей и делает напоминания о необходимости повторной сдачи анализа в определенный срок.

ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ

1. Формирование командой медиков базы данных общеклинических и биохимических анализов, которые включают в себя: синонимы наименования анализов и биомаркеров (показателей) для обучения программного обеспечения считывать представленную информацию различными лабораториями, единицы измерения показателей и их референсы, что позволит интерпретировать анализы выполненные разными техническими методами или на разных лабораторных аппаратах, характеристику показателя, правила подготовки для сдачи и факторы влияющие на результат исследования.
2. Формирование заключений синдромов и заболеваний согласно разработанному алгоритму, которые возможно заподозрить на основании лабораторных данных.
3. Разработка программной части и дизайн интерфейса / тестирование программной части.
4. Регистрация патента на объект интеллектуальной собственности, логотипа, интерфейса.
5. Выпуск программы на различные платформы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка программы Biomarker положительно повлияет на сферу клинической лабораторной диагностики. Она снизит уровень ошибок в интерпретации анализов. Позволит чаще выявлять патологические латентные состояние, благодаря чему оперативные действия врачей не позволят перейти процессу в острую фазу заболевания. Использование приложения повлияет на уровень просвещения людей, улучшится преаналитический этап подготовки к анализам, у пациентов повысится заинтересованность к своему здоровью, изменится отношение к проведению скринингов, плановых сдач анализов. Все это благоприятно повлияет на здоровье население, победа в конкурсе проекта «Медицина молодая» приблизит нашу команду к осуществлению данного проекта.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство в 2-х томах. Редактор: Долгов Владимир Владимирович, Меньшиков Вадим Владимирович. Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. ГОСТ Р 2.105—2019.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ, С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

**Организация: Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,
ГБУЗРК «АНИИ им. И.М. Сеченова»**

Проектная команда: Яцков И.А.¹, Шадуро Д.В.², Бублей К.В.³, Соловьёва Е.А.⁴

- 1. Ассистент кафедры внутренней медицины №2*
- 2. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2*
- 3. Студент кафедры внутренней медицины №2*
- 4. Научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность: Проявления острого периода новой коронавирусной инфекции (НКИ) являются лишь вершиной айсберга, с которым уже столкнулось современное здравоохранение. Количество переболевших SARS-CoV-2 по состоянию на 01 октября 2022 года оценивается более чем в 500 миллионов человек, и данный показатель растет с каждым днем [1]. Многообразие и непредсказуемость отдаленных проявлений НКИ делает постковидный период крайне опасным промежутком времени. Осложнения со стороны различных органов и систем способны привести как к инвалидизации, так и к фатальному исходу из-за развития жизнеугрожающих состояний [2].

Специалистами Центров по контролю и профилактике заболеваний США определены синдромы постковидного периода как впервые возникшие, возвратные или продолжающиеся проблемы со здоровьем, возникающие через ≥ 4 недель после первичного инфицирования SARS-CoV-2, даже если заболевание протекало бессимптомно или в легкой форме. Для обозначения этой патологии предложено несколько терминов — «продолжающийся симптоматический или затяжной COVID», «долгий COVID-19» (с клиническими проявлениями на 4–12-й неделях), «постковидный синдром», «постковидное состояние», «хронический COVID», «отдаленные последствия COVID» (в более поздние периоды) [3].

По данным систематического обзора, при постковидном синдроме выявляются десятки разнообразных симптомов, среди которых чаще всего встречаются одышка, боль за грудиной, сниженная толерантность к физической нагрузке, тахикардия, усталость, головные, мышечные и суставные боли, параосмия и парагвезия, повышенная потливость и выпадение волос [4]. Причиной длительно сохраняющегося непродуктивного кашля может быть нейровоспаление, приводящее к гиперчувствительности гортани. Это является основой хронического рефрактерного или неясной этиологии кашля [5,6]. Учитывая наличие аутоиммунных механизмов, задействованных в патогенезе COVID-19, не исключается возможность развития системных заболеваний в отдаленном периоде. Дискутабельным остается вопрос о полном разрешении легочных изменений, либо формирование легочного фиброза или иных интерстициальных изменений в легких [7].

Число реконвалесцентов, перенесших вирусные пневмонии, ассоциированные с НКИ, превысило в России 19 млн и нарастает с каждым днем [1]. Коронавирусная инфекция

стала новым вызовом как для всего медицинского сообщества, так и для сообщества реабилитологов [7]. Можно надеяться, что результатом деятельности большого числа международных консорциумов и ВОЗ станет более детальное рассмотрение постковидного синдрома, возможно его «фенотипирование» с определением подходов к профилактике его возникновения и его лечению. На сегодняшний день важно предоставлять пациентам информацию о том, как долго у них могут сохраняться симптомы COVID-19, куда они могут обращаться за медицинской помощью и медицинской реабилитацией [8].

Вышеперечисленное обуславливает необходимость проведения реабилитации. Реабилитационные технологии используют для купирования остаточных проявлений лёгочной недостаточности (антигипоксические методы), стимуляции репаративной регенерации лёгочной ткани (репаративно-регенеративные методы), повышения уровня неспецифической резистентности организма (иммунокорректирующие методы), усиления альвеолокапиллярного транспорта (вентиляционно-перфузионные методы), восстановления баланса тормозных и активирующих процессов в коре головного мозга, коррекции астенического, иммуносупрессивного, тревожно-депрессивного синдромов [9].

Несмотря на всю полиморфность проявлений постковидного синдрома, безусловной, важной составляющей всех нарушений является системное воспаление и нарушение со стороны системы гемостаза [2]. При этом часто совершенно недооценивается роль низкоинтенсивного системного воспаления.

Низкоинтенсивное воспаление (НИВ) характеризуется уровнем С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови в пределах от 3 мг/л до 10 мг/л [10, 11]. На данный момент состояние НИВ является фактором риска развития неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы (включая смерть от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) или осложнения) [12]. Кардиоваскулярные события являются одним из самых распространенных проявлений постковидного синдрома, обуславливающих смертность в постковидном периоде [13].

Ранее нами было проведено исследование влияния стандартного реабилитационного комплекса на ряд основных клинико-функциональных и лабораторных показателей у пациентов перенесших НКИ. Как видно из данных, представленных в Таблице 1, у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию и прошедших курс реабилитационных мероприятий, отмечается достоверное снижение частоты и выраженности кашля, выраженности одышки, чувства тяжести в груди и утомляемости ($p < 0,001$). Зарегистрировано достоверное увеличение дистанции при тесте 6-ти минутной ходьбы ($p < 0,001$), уменьшение показателя одышки по шкале mMRC и положительная динамика по диаграмме цены кислорода ($p < 0,001$) и ВАШ ($p < 0,05$). Также отмечается достоверное улучшение показателей ФЖЕЛ и ЕВ ($p < 0,05$).

Таблица 1. Клинические и функциональные параметры

Параметр	До лечения M±σ	После лечения M±σ	Достоверность различий, p
Кашель частота, баллы	0,771±0,079	0,267±0,050	p<0,001
Кашель выраженность, баллы	0,594±0,091	0,219±0,048	p<0,001
Одышка выраженность, баллы	1,180±0,088	0,627±0,063	p<0,001
Чувство тяжести в груди, баллы	0,426±0,079	0,068±0,026	p<0,001
Утомляемость, баллы	0,824±0,091	0,273±0,045	p<0,001
АД диастолическое, мм рт. ст.	79,720±0,842	79,121±0,566	p>0,05
ФЖЕЛ, %	102,402±2,188	105,310±2,339	p<0,05

Параметр	До лечения M±σ	После лечения M±σ	Достоверность различий, <i>p</i>
ОФВ1, %	97,477±2,425	99,012±2,182	<i>p</i> >0,1
ЕВ, %	96,536±3,879	102,356±3,115	<i>p</i> <0,05
Тест 6-ти минутной ходьбы, м	502,742±10,883	532,136±8,847	<i>p</i> <0,001
Шкала одышки mMRC, баллы	1,380±0,084	1,174±0,090	<i>p</i> <0,05
Диаграмма цены кислорода, баллы	6,891±0,208	7,835±0,300	<i>p</i> <0,001
ВАШ, баллы	3,569±0,226	2,911±0,215	<i>p</i> <0,05

Примечание: В таблице представлены количественные (M±σ) признаки. Статистическая значимость различий между значениями показателей до и после курса реабилитации рассчитана с применением Т-критерия Стьюдента для связанных выборок. АД — артериальное давление, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 сек, ЕВ — емкость вдоха, ВАШ — визуально-аналоговая шкала.

Несмотря на достоверное улучшение большинства клинических и функциональных показателей, уровень СРБ и количество лейкоцитов и их субпопуляций в периферической крови у пациентов, прошедших курс реабилитационных мероприятий достоверно не отличались (*p*>0,05) от исходных показателей, полученных в день поступления на санаторно-курортный этап реабилитации. Показатель СРБ при поступлении и выписке соответствовал нижней границе интервала, характерного для НИВ (от 3 мг/л до 10 мг/л) (Таблице 2). Показатели основных биохимических маркеров также достоверно не отличались (*p*>0,05) от исходных показателей, полученных в день поступления на санаторно-курортный этап реабилитации.

В отличие от острого воспаления, вызванного повреждением или острой инфекцией и сопровождающегося выраженной дисфункцией и симптоматикой со стороны органов и систем органов, хроническое низкоинтенсивное системное воспаление может долгие годы оставаться незамеченным, и быть выявленным лишь при проведении рутинных лабораторных исследований. Однако несмотря на всю скудность симптоматики, постепенно нарушая метаболические и репарационные процессы в неповрежденных тканях, хроническое воспаление приводит к развитию многих возрастных заболеваний, функциональной и морфологической перестройке органов и систем органов и увеличению риска жизнеугрожающих состояний [14].

Роль воспаления в патофизиологии ранних стадий атеротромботических событий признается уже более 25 лет. Привлечение лейкоцитов в субэндотелиальный компартмент поврежденных артерий инициирует каскад событий, опосредованных медиаторами воспаления, вырабатываемыми лейкоцитами. В частности, хемокины и цитокины способствуют распространению атеросклероза посредством увеличения выработки хемокинов и экспрессии эндотелиальных молекул адгезии [15], стимулируя дальнейшее привлечение лейкоцитов, способствуя образованию пенных клеток, содержащих липиды [16], инициируя пролиферацию гладкомышечных клеток [17], и вызывая нестабильность бляшки [18] и ее окончательный разрыв [19, 20]. Последующий тромбоз также в значительной степени зависит от воспалительного статуса разорвавшейся бляшки.

Помимо непосредственного влияния на события в артериальной стенке, воспаление является важным фактором, определяющим мультиорганный кардиометаболическую дисфункцию и повышенный риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ССЗ [21].

Само же состояние НИВ является проблемой полиэтиологической. Существующая на данный момент литература объясняет возникновение НИВ, с одной стороны, некорректируемыми генетическими особенностями индивида, а именно наличием однонуклеотидных полиморфизмов генов основных провоспалительных молекул [22], с другой стороны, состояниями вполне поддающимися терапевтическому вмешательству, как например повышенная проницаемость кишечника к отдельным бактериальным провоспалительным компонентам [23], наличие хронической инфекции [24] и дисметаболические расстройствами, в частности ожирение и СД2 [25].

Таблица 2. Лабораторные показатели

Признаки	До курса реабилитации	После курса реабилитации	Значимость различий, <i>p</i>
Холестерин, ммоль/л	5,9 [4,4;7,6]	5,7 [4,5;7,2]	<i>p</i> >0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [4,3; 6,1]	5,6 [4,4; 6,1]	<i>p</i> >0,05
АЛТ, Ед/л	13,0 [5,0; 22,0]	13,0 [5,0; 22,0]	<i>p</i> >0,05
АСТ, Ед/л	16,0 [6,0; 25,0]	15,0 [5,0; 25,0]	<i>p</i> >0,05
ЛДГ, Ед/л	330,0 [286,0; 379,0]	328,0 [291,0; 378,5]	<i>p</i> >0,05
ЩФ, Ед/л	153,0 [124,0; 182,0]	150,0 [122,0; 192,0]	<i>p</i> >0,05
Креатинин, мкмоль/л	88,0 [78,0; 96,0]	85,0 [78,0; 97,0]	<i>p</i> >0,05
Мочевина, ммоль/л	5,6 [4,4;6,3]	5,4 [4,2;6,5]	<i>p</i> >0,05
Общий белок, г/л	77,0 [72,0; 80,0]	78,0 [72,0; 80,0]	<i>p</i> >0,05
Альбумин, г/л	38,0 [37,0; 40,0]	38,0 [37,0; 40,0]	<i>p</i> >0,05
СРБ, мг/л	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]	<i>p</i> >0,05
Абсолютное количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	6,0 [5,1; 7,4]	6,2 [5,3; 7,5]	<i>p</i> >0,05
Абсолютное количество нейтрофилов, 10 ⁹ /л	3,5 [2,7; 4,5]	3,4 [2,6; 4,3]	<i>p</i> >0,05
Абсолютное количество лимфоцитов, 10 ⁹ /л	1,8 [1,5; 2,2]	1,8 [1,4; 2,3]	<i>p</i> >0,05
Абсолютное количество моноцитов, 10 ⁹ /л	0,4 [0,2; 0,5]	0,4 [0,2; 0,6]	<i>p</i> >0,05
Абсолютное количество палочкоядерных нейтрофилов, 10 ⁹ /л	0,2 [0,1; 0,3]	0,1 [0,1; 0,3]	<i>p</i> >0,05
Абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов, 10 ⁹ /л	3,3 [2,6; 4,2]	3,3 [2,5; 4,0]	<i>p</i> >0,05

Примечание: в таблице представлены количественные (Me [Q1; Q3]) признаки. Различия по количественным признакам выявлены с использованием критерия Вилкоксона

Само же состояние НИВ является проблемой полиэтиологической. Существующая на данный момент литература объясняет возникновение НИВ, с одной стороны, некорректируемыми

генетическими особенностями индивида, а именно наличием однонуклеотидных полиморфизмов генов основных провоспалительных молекул [22], с другой стороны, состояниями вполне поддающимися терапевтическому вмешательству, как например повышенная проницаемость кишечника к отдельным бактериальным провоспалительным компонентам [23], наличие хронической инфекции [24] и дисметаболические расстройствами, в частности ожирение и СД2 [25].

Низкоинтенсивное воспаление, безусловно, отягощает течение острого периода инфекции SARS-CoV-2, и в данном случае уже существующая хроническая дисрегуляция иммунной системы осложняется присоединением достаточно сложной в патогенетическом плане острой инфекции [26]. Данная комбинация хронического и острого процессов приводит к определенным последствиям со стороны органов и систем и в постковидном периоде. В первую очередь, изменяя гомеостаз сердечно-сосудистой системы и системы гемостаза, увеличивая риск фатальных осложнений [12, 13].

В связи с этим, борьба с НИВ у пациентов в постковидном периоде, по нашему мнению, является одной из наиболее приоритетных задач для обеспечения сохранения здоровья популяции в настоящее время и в постпандемическом периоде. Для решения данной проблемы необходимо оценить влияние уже имеющихся и применяющихся методов реабилитации, используемых в постковидном периоде и, при необходимости, внести коррективы в имеющиеся протоколы ведения постковидных пациентов.

В нашем исследовании пациенты проходили санаторно-курортную реабилитацию в условиях Южного берега Крыма, получали лечебное диетическое питание, медикаментозную терапию исходя их сопутствующей патологии, лечебную дыхательную гимнастику и различные методы респираторной терапии.

Несмотря на выраженный клинический эффект и улучшение функциональных показателей, основной маркер системного воспаления у данных пациентов не претерпел достоверных изменений и остался на уровне соответствующем нижней границе интервала, характерного для НИВ (от 3 мг/л до 10 мг/л) (Таблице 2).

Ряд других биохимических показателей также достоверно не изменился, однако большинство показателей не выходили за рамки референсных значений нормы (Таблице 2).

В литературе описан механизм противовоспалительного воздействия физических упражнений, влияющий на соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [27, 28], однако в нашем исследовании курс лечебной физкультуры (24 дня) не оказал значительного эффекта на состояние НИВ у постковидных пациентов.

Полученные нами результаты свидетельствуют о неэффективности стандартных реабилитационных мероприятий в коррекции НИВ, а также необходимости более глубоких научных изысканий в направлении изучения механизмов формирования НИВ и методов борьбы с данным состоянием.

Sarkhosh-Khorasani S. и Hosseinzadeh M. В 2021 году был проведен мета-анализ для изучения влияния виноградных продуктов, содержащих полифенолы, на концентрацию СРБ [30]. Мета-анализ был проведен по семнадцати РКИ, отвечающим критериям, в которых приняли участие в общей сложности 668 человек. Согласно полученным результатам, виноградные продукты, содержащие полифенолы, значительно снижали уровень СРБ (SMD = -0.229; 95% CI -0.41, -0.05; P = 0.013). Согласно анализу подгрупп, более высокие дозы полифенолов винограда (>500 мг/день) и более длительные периоды вмешательства (≥ 12 недель) оказывали значительное влияние на уровень СРБ. Кроме того, полифенолы винограда значительно снижали уровень СРБ у пациентов с патологией. Экстракт виноградных косточек и другие продукты из винограда, такие как виноградный экстракт, сок и изюм, значительно снижали уровень СРБ. Согласно результатам мета-регрессии, уровень СРБ зависит от дозы

и продолжительности приема полифенольных добавок из винограда. Исходя из полученных результатов, виноградные продукты, содержащие полифенолы, оказали значительное влияние на уровень СРБ [30].

В связи с вышеизложенным, крайне важным направлением является поиск наиболее эффективных методов борьбы с НИВ на этапе реабилитации постковидного пациента, а в условиях Республики Крым с её развитой системой виноградарства и виноделия, изучение применения препаратов на основе полифенолов винограда является крайне перспективным вектором для дальнейших научных и финансовых изысканий.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Впервые будет изучено влияние включения в реабилитационные программы препаратов на основе полифенолов винограда на показатели системного воспаления у пациентов в постковидном периоде.
2. Впервые будет изучено влияние включения в реабилитационные программы препаратов на основе полифенолов винограда на основные биохимические показатели у пациентов в постковидном периоде.
3. Впервые будет произведена оценка влияния включения в реабилитационные программы препаратов на основе полифенолов винограда на показатели качества жизни и психоэмоционального статуса у пациентов в постковидном периоде.
4. Впервые будет оценена взаимосвязь концентрации полифенолов в препарате и влияния препарата на состояние системного воспаления.

ГЛАВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

Оценить эффект применения продуктов на основе полифенолов винограда на клинико-функциональные и лабораторные показатели у пациентов, проходящих комплексную реабилитацию после новой коронавирусной инфекции.

ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ ПРОЕКТА

Для достижения поставленных целей на базе ГБУЗ РК «АНИИ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА» планируется проведение исследования, в которое будет включено 98 пациентов (49 мужчин и 49 женщин), являющихся реконвалесцентами после инфекции SARS-CoV-2.

Критерии включения в исследование: пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию и направленные на санаторно-курортную реабилитацию в сроки более, чем 14 дней после выписки из стационара, либо выздоровления.

Критерии исключения: реконвалесценты с осложненными формами перенесенных вирусных пневмоний при наличии выраженных функциональных легочных и внелегочных нарушениях, возраст более 75 лет, общие противопоказания для санаторно-курортного лечения, подагра или бессимптомная гиперурикемия, аллергия на виноград и продукты переработки винограда.

Пациенты будут включаться в исследование после подписания информированного согласия.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем больным будет проведено клиническое обследование, сбор анамнестических данных о перенесенной вирусной инфекции, использованных методах лечения, данных компьютерной томографии органов грудной клетки, иммунологического и вирусологического исследований. При поступлении и при выписке больным будет выполнено лабораторное и функциональное исследование. Лабораторное обследование: общий анализ крови и ряд основных биохимических показателей периферической крови (АЛТ, АСТ, холестерин, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, мочевая кислота), также методом иммуноферментного анализа будет произведена оценка уровня С-реактивного белка, как основного маркера системного воспаления. Функциональные исследования: электрокардиограмма, спирограмма с определением показателей: ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, ПОС, МОС25 (максимальная объёмная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ), МОС50, МОС75, РОвыд, ЕВ, ЖЕЛ. Применены опросники одышки (шкала одышки mMRC, транзитный индекс одышки BDI/TDI, диаграмма цены кислорода OCD, шкала Борга, визуально-аналоговая шкала). Психологические тесты (шкала оценки усталости FAS, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, рейтинг состояния здоровья, оценка качества жизни по опросникам EQ-5D и SF-36) [9, 29]

Методы санаторно-курортной реабилитации: климатотерапия на Южном берегу Крыма в соответствии с сезоном года; лечебное диетическое питание; медикаментозная терапия при необходимости; лечебная дыхательная гимнастика, терренкуры, различные методы респираторной терапии.

Пациенты будут разделены на 3 клинических группы: 1-я группа (n = 32) — пациенты, у которых в стандартный реабилитационный комплекс будет дополнительно включен прием препарата на основе полифенолов винограда, 2-я группа (n = 32) — пациенты, у которых в стандартный реабилитационный комплекс будет дополнительно включен прием препарата с повышенным содержанием полифенолов винограда, 3-я клиническая группа (n = 32) — пациенты, проходящие стандартный реабилитационный комплекс.

Пациенты первой клинической группы в дополнение к стандартному комплексу реабилитационных мероприятий будут получать препарат на основе полифенолов винограда «Эноант» (ООО «Рессфуд», Россия) в дозировке, указанной производителем (0,25-0,5 мл на 1 кг веса тела, суточная доза делится равномерно на число приемов пищи). Пациенты второй клинической группы в дополнение к стандартному комплексу реабилитационных мероприятий будут получать препарат на основе полифенолов винограда «Фэнокор» (ООО «Рессфуд», Россия) в дозировке, указанной производителем (5 мл один раз в день после еды).

Данные будут проанализированы с помощью лицензированного программного обеспечения для обработки статистических данных «Statistica 12» (StatSoft Inc.). Изначально все изучаемые показатели будут проверены на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро–Уилка, за нормальное распределение будут приниматься выборки, в которых критерий составит $p \geq 0,1$, за ненормальное распределение — W-критерия $p < 0,1$. При обработке непараметрических данных для сравнения групп будет использован T-критерий Вилкоксона для связанных выборок. Статистически значимыми будут считаться показатели при $p < 0,05$. При нормальном распределении для обработки непараметрических данных для сравнения групп будет использован парный T-критерий Стьюдента для связанных выборок. Статистически значимыми будут считаться показатели при $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование поможет внести доказательность в применение препаратов на основе полифенолов винограда для реабилитации пациентов в постковидном периоде и дополнить существующие рекомендации по реабилитации данной группы пациентов. При наличии эффективности добавления препаратов на основе полифенолов винограда в реабилитационный комплекс, исследование способно дать толчок к производству более удобных форм выпуска (капсулы), а также форм препарата с большей концентрацией содержания полифенолов. Исследование позволит увеличить заинтересованность производителей винной продукции в сотрудничестве с научными коллективами и улучшить продвижение уже имеющихся препаратов, а также стимулировать разработку новых форм препаратов на основе полифенолов винограда. Также данное исследование будет способствовать популяризации вторичной обработки продуктов переработки винограда по типу безотходного производства с целью получения финансово привлекательного и конкурентноспособного продукта.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. Last updated October 1, 2022, 20:30 GMT. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> [Accessed: October 1, 2022].
2. Dotan, A. Post-COVID syndrome: the aftershock of SARS-CoV-2 / A. Dotan, Y. Shoenfeld / *Int J Infect Dis.* — 2022. — Vol. 114. — P. 233-235.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Post-COVID Conditions. [Updated October 1, 2022]. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/longterm-effects.html>.
4. Michelen, M. Characterising long COVID: a living systematic review / M. Michelen, L. Manoharan, N. Elkheir, [et al.] // *BMJ Glob Health.* — 2021. — Vol. 6. — № 9. — P. e005427.
5. Ryan, N.M. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / N.M. Ryan, S.S. Birring, P.G. Gibson // *Lancet.* — 2012. — Vol. 380. — № 9853. — P. 1583–1589.
6. Vertigan, A.E. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: A randomized controlled trial / A.E. Vertigan, S.L. Kapela, N.M. Ryan [et al.] // *Chest.* — 2016. — Vol. 149. — №3. — P. 639–648.
7. Silva Andrade, B. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms / B. Silva Andrade, S. Siqueira, W.R. de Assis Soares, [et al.] // *Viruses.* — 2021. — Vol. 13. — № 4. — P. 700.
8. Баймухамбетова, Д.В. Постковидное состояние у взрослых и детей. / Д.В. Баймухамбетова, А.О. Горина, М.А. Румянцев, [и др.] // *Пульмонология.* — 2021. — Т. 31. — № 5. — С. 562–570.
9. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2.0 (31.07.2020).
10. Демидова Т. Ю., Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Т. Ю. Демидова, К. Г. Лобанова, С. Н. Переходов [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2021. — Т. 20, № 1. — С. 47-58. — DOI 10.15829/1728-8800-2021-2750. — EDN EKIJKC.

11. Rifai, N. Population Distributions of C-reactive Protein in Apparently Healthy Men and Women in the United States: Implication for Clinical Interpretation / N. Rifai, P. M. Ridker // *Clin Chem.* — 2003. — Vol. 49. — № 4. — P. 666–9.
12. Imhof, A. Distributions of C-reactive Protein Measured by High-Sensitivity Assays in Apparently Healthy Men and Women from Different Populations in Europe / A. Imhof, M. Fröhlich, H. Loewel, [et al.] // *Clin Chem.* — 2003. — Vol. 49. — № 4. — P. 669–72.
13. Lüscher, T. F. Cardio-oncology: low-grade inflammation as a common pathway of cancer and cardiovascular disease / T.F. Lüscher // *Eur Heart J.* — 2019. — Vol. 40. — № 48. — P. 3871–3874.
14. Andrade, B. S. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms / B. S. Andrade, S. Siqueira, [et al.] // *Viruses.* — 2021. — Vol. 13. — № 4. — P. 700.
15. Fougere, B. Chronic inflammation: accelerator of biological aging / B. Fougere, E. Boulanger, F. Nourhashemi, [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* — 2017. — Vol. 72. — № 9. — P. 1218–1225.
16. Calder, P. C. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies / P. C. Calder, N. Ahluwalia, R. Albers, [et al.] // *Br J Nutr.* — 2013. — Vol. 109. — Suppl 1. — P. S1–34.
17. Ortega-Gómez, A. Resolution of inflammation: an integrated view / A. Ortega-Gómez, M. Perretti, O. Soehnlein // *EMBO Mol Med.* — 2013. — Vol. 5. — № 5. — P. 661–74.
18. Serhan, C. N. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators / C. N. Serhan, N. Chiang, T. E. Van Dyke // *Nat Rev Immunol.* — 2008. — Vol. 8. — № 5. — P. 349–61.
19. Hotamisligil, G. S. Inflammation and metabolic disorders / G. S. Hotamisligil // *Nature.* — 2006. — Vol. 444. — № 7121. — P. 860–7.
20. Hallenbeck, J. M. Immunology of ischemic vascular disease: plaque to attack / J. M. Hallenbeck, G. K. Hansson, K. J. Becker // *Trends Immunol.* — 2005. — Vol. 26. — № 10. — P. 550–6.
21. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *N Engl J Med.* — 2005. — Vol. 352. — № 16. — P. 1685–95.
22. Harford, K. A. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue / K. A. Harford, C. M. Reynolds, F. C. McGillicuddy, H. M. Roche // *Proc Nutr Soc.* — 2011. — Vol. 70. — № 4. — P. 408–17.
23. Collaboration IRGCERF. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies / Collaboration IRGCERF, N. Sarwar, A. S. Butterworth, D. F. Freitag, J. Gregson, P. Willeit, [et al.] // *Lancet.* — 2012. — Vol. 379. — № 9822. — P. 1205–13.
24. Biagi, E. Gut Microbiota and Extreme Longevity / E. Biagi, C. Franceschi, S. Rampelli, M. Severgnini, [et al.] // *Curr Biol.* — 2016. — Vol. 26. — № 11. — P. 1480–5.
25. Wang, H. Cytomegalovirus Infection and Relative Risk of Cardiovascular Disease (Ischemic Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Death): A Meta-Analysis of Prospective Studies Up to 2016 / H. Wang, G. Peng, J. Bai, B. He, [et al.] // *J Am Heart Assoc.* — 2017. — Vol. 6. — № 7. — P. e005025.
26. Karczewski, J. Obesity and inflammation / J. Karczewski, E. Śledzińska, A. Batur, I. Jończyk, [et al.] // *Eur Cytokine Netw.* — 2018. — Vol. 29. — № 3. — P. 83–94.
27. Suárez-Reyes, A. Implications of Low-grade Inflammation in SARS-CoV-2 Immunopathology / A. Suárez-Reyes, C. A. Villegas-Valverde // *MEDICC Rev.* — 2021. — Vol. 23. — № 2. — P. 42.

28. Petersen, A. M. The anti-inflammatory effect of exercise / A. M. Petersen, B. K. Pedersen // *J Appl Physiol* (1985). — 2005. — Vol. 98. — № 4. — P. 1154-62.
29. Gleeson, M. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease / M. Gleeson, N. C. Bishop, D. J. Stensel, [et al.] // *Nat Rev Immunol.* — 2011. — Vol. 11. — № 9. — P. 607-15.
30. Ware, J. E. SF-36. Physical and mental health summary scales: A user's manual / J. E. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller // Boston: The Health Institute, New England Medical Center. — 1994. — P. 23–38.
31. Sarkhosh-Khorasani, S. The effect of grape products containing polyphenols on C-reactive protein levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / S. Sarkhosh-Khorasani, M. Hosseinzadeh // *Br J Nutr.* — 2021. — № 11. — P. 1230-1245.



МЕДИЦИНА
МОЛОДАЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА
«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

**ЦИФРОВЫЕ РЕШЕНИЯ В
ЗДРАВООХРАНЕНИИ
И ИТ-ТЕХНОЛОГИИ В ПОДДЕРЖКЕ
ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ
ЖИЗНИ**

II



КАРДИОПРОФИЛАКТИКА В КАРМАНЕ

Организация: НИИ КПССЗ

Проектная команда: Агиенко А.С., Цыганкова Д.П.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие информационных технологий в сфере здравоохранения и увеличение охвата населения услугами онлайн-медицины является не только социальной, но и важной государственной задачей [1]. Особенную актуальность телемедицинские технологии приобрели в период новой коронавирусной инфекции (COVID-19), когда врачебные кадры были переориентированы, а темпы профилактики хронических неинфекционных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых — значительно снижены [2]. Известно, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у 70% лиц связана с поведенческими факторами сердечно-сосудистого риска [3]. Однако существующий неудовлетворительный уровень медицинской активности пациентов, низкая мотивация к посещению врача, а также недостаточный уровень приверженности профилактическим рекомендациям демонстрирует необходимость цифровизации профилактической медицины [4,5]. Ряд исследователей показали, что более 50% россиян готовы пользоваться услугами онлайн-медицины, а дистанционное наблюдение уже с завтрашнего дня готовы вести 46,2% медицинских специалистов [4,6].

Благодаря нарастающему прогрессу в области ИТ и готовности общества к применению телемедицинских технологий была разработана программа ЭВМ «Кардиопрофилактика в кармане».

ОПИСАНИЕ ПРОЕКТА

Главная идея проекта «Кардиопрофилактика в кармане» — повышение доступности профилактической медицинской помощи, что приведет к снижению смертности от болезней сердца и сосудов.

Для достижения указанной идеи разработана анкета, позволяющая измерить риск развития ССЗ. Анкета доступна в сети «Интернет» по QR-коду или прямой ссылке — http://support.kemcardio.ru/info_start_anketa_self.php, опрос можно проходить в удобное для респондента время и в удобном месте (в автобусе, в магазине, на работе/учебе, на улице, в театре и т.д), рисунок 1. Интерпретация результатов анкетирования запрограммирована в соответствии с утвержденными актуальными мировыми и национальными клиническими рекомендациями по профилактике ССЗ. Респондент получает персональное заключение, которое содержит информацию к какой группе риска по шкале SCORE он относится, рекомендации по борьбе с факторами риска, имеющимися у гражданина, и дальнейший маршрут (пройти ежегодный профилактический осмотр, диспансеризацию, посетить кабинет медицинской профилактики, обратиться к участковому терапевту). С согласия респондента информация передается в медицинскую организацию (территориальная поликлиника прикрепления), сотрудник которой осуществляет связь с гражданином для проведения проактивной работы.



Рисунок 1 — QR-код для перехода на страницу опроса

Таким образом, настоящее техническое решение позволяет определить риск ССЗ на доврачебном этапе, независимо от нахождения гражданина и может передаваться в систему здравоохранения с целью выполнения проактивных мероприятий.

Цифровая технология «Кардиопрофилактика в кармане» решает следующие задачи:

- Проведение скрининга факторов риска развития ССЗ в популяции;
- Информирование респондентов об уровне риска развития ССЗ;
- Повышение осведомленности респондентов о факторах риска ССЗ и способе борьбы с ними;
- Выявление лиц с высоким риском развития ССЗ;
- Получение территориальной поликлиникой данных об уровнях риска ССЗ у населения;
- Повышение медицинской активности населения, в том числе приверженности к профилактическим рекомендациям;
- Постоянный доступ респондента к сведениям о своем здоровье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предполагаемые направления использования технического результата программы «Кардиопрофилактика в кармане» — на доврачебном этапе; на врачебном этапе в клинике.

Областью применения программы «Кардиопрофилактика в кармане» является профилактическая медицина, кардиология, по результатам проведенных исследований возможно ведение научной и образовательной деятельности студентов медицинских вузов и профессиональных училищ.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Указ Президента РФ от 9 мая 2017 г. N 203 «О Стратегии развития информационного общества в Российской Федерации на 2017 — 2030 годы» доступ от 24.10.2022, ссылка: <https://base.garant.ru/71670570/>
2. Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Авдеев С. Н. и соавт. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3172. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3172

3. Salim Yusuf, Philip Joseph, Sumathy Rangarajan et al. Yusuf S. et al. Articles Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality and low-income countries (PURE): a prospective cohort study //Lancet. — 2019. — Т. 6736. — С. 1-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2
4. Индекс здоровья будущего 2019: ежегод. междун. Исследование // Сайт Phillips.ru. 2019. URL: <https://www.philips.ru> (дата обращения: 24.10.2022).
5. Сенаторова О.В., Кузнецов В.А., Труфанов А.С. Отношение к здоровью и профилактике заболеваний — как показатель общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):156-160. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-156-160
6. Калинина А.М., Горный Б.Э., Дубовой И.И. и соавт. Отношение врачей первичного звена к применению телемедицинских технологий при диспансерном наблюдении больных с хроническими заболеваниями (медико-социологическое исследование). Профилактическая медицина. 2020;23(6):Вып. 2:8–13. DOI: 10.17116/profmed2020230628

«LOW-COST CLINIC»

Организация: ФГБОУ ВО Спбгпму Минздрава России, «ТашПМИ»

Проектная команда: Ачилова Д.А.¹

1. Студентка 4 курса международного факультета по программе двойного диплома Ташкентского педиатрического медицинского института совместно с Санкт-Петербургским государственным педиатрическим медицинским университетом

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня медицина в освоении технологий опережает большинство других сфер, что улучшают качество медицинского обслуживания. Обычно многие ищут специалистов через своих знакомых или изучают отзывы на различных сайтах. «Low-cost clinic» это сервис, который позволит всем потенциальным пациентам находить оптимальные услуги по ценовой категории в дистанционном формате и в шаговой доступности от себя.

Информационно-медицинское обслуживание «Low-cost clinic» — это широкая база данных, где юзер имеет возможность отыскать подробную и достоверную информацию о большинстве больниц и клиник, медицинских услугах и найти подходящего врача. Основной целью — является помочь пациентам найти оптимальную ценовую категорию. Например, если больному требуется лазерная коррекция зрения, то в зависимости от клиник и расположения в нужной территориальной зоне, цена может варьироваться в пределах 600-1000\$. И пациент сможет исходя из предложенных вариантов выбрать тот, который его удовлетворит. Благодаря несложному интерфейсу, охватывающей большое количество информации, сервис может получить широкую популярность среди пользователей. Преимуществом сервиса является выбор основных критериев поиска, а именно: специализация врача; тип и вид всех анализов и услуг; территориальная доступность; актуальность цен; реальные отзывы не только на врачей, но и на оказываемые медицинские услуги. Сервис будет доступен на Android и IOS платформах, а также веб-сайт. Также достаточно простой способ использовать бот Telegram, WhatsApp и т.д. Пройдя по боту (ссылке) можно будет перейти в меню, где будут дан каталог, по которым можно выбрать нужный вариант. Основные разделы главного меню будут включать: анализы, процедуры, врачи, вакцинация и стационарное лечение. Также будут разделы с отзывами больниц и клиник. В подразделе анализы будет дан весь спектр анализов, выбрав нужный пациент получит полные сведения о стоимости услуг и больниц, где проводится данная услуга. Также для удобства регулировка объявлений по ценовой категории, а также в зависимости от территориальной близости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Low-cost clinic» это обширная база клиник и специалистов, а именно минимум затрат времени и быстрота поиска врача любой категории, возможность получить онлайн-консультацию напрямую от специалиста.

СИСТЕМА МОНИТОРИНГА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЛАДЕНЦА «CARE BABY MONITOR»

Организация: ФГБОУ ВО «ВГТУ»

Проектная команда: Боева Е.Д.¹, Дьяконова С.Н.²

1. Аспирант ВГТУ, направление подготовки «Управление в социальных и экономических системах»

2. Кандидат технических наук, доцент кафедры «Инноватики и строительной физики им. проф. И.С.Суровцева»

ВВЕДЕНИЕ

Современные медицина и здравоохранение не стоят на месте, ключевыми факторами для их развития становятся: старение населения, увеличение распространения различных заболеваний, связанные с этим значимые показатели смертности, все это приводит к появлению новых рынков, развитие которых будет определяться потребностями в новых способах диагностики, лечения, мониторинга в домашних условиях, дистанционном предоставлении медицинских услуг, профилактической направленности.

Сейчас наблюдается активный рост рынков биотехнологий и услуг высокотехнологичной и персонализированной медицины, развитие данных направлений определяется следующими возможностями:

1. экономические и социальные:
 - появление дистанционных методов диагностики
 - увеличение спроса на медицинские приборы домашнего использования
2. научно-технологические:
 - потребности общества в персонализированной медицине
 - внедрение биоэлектронных интерфейсов.

Чем же является цифровое здравоохранение? Цифровое здравоохранение — это многопрофильная система множества заинтересованных сторон, таких как врачи, исследователи и ученые в области здравоохранения, социальных наук, экономики здравоохранения.

Системы мониторинга показателей жизнедеятельности младенцев в России не разрабатывались ранее, все имеющиеся аналоги произведены в странах Европы и Америки, поэтому данная система устройств создавалась для решения задачи импортозамещения, но первоочередными являлись проблемы указанные в основной части работы. Применение данной системы устройств в детских больницах, домах Малютки, родительных домах, а также индивидуально в домашних условиях позволит облегчить контроль за состоянием жизнедеятельности маленького ребенка, исключит риски вредного внешнего воздействия и СВДС (синдром внезапной детской смерти).

Родители, особенно молодые, часто сталкиваются с проблемами, возникающими в первые месяцы жизни новорожденного. Постоянный, ежеминутный присмотр за младенцем и контроль его состояния — занятие весьма утомительное. Вместо того, чтобы спокойно работать или отдыхать пока ребенок спит, мама и папа постоянно прислушиваются и проверяют ребенка, как бы хорошо было знать заранее, когда новорожденный вновь потребует внимания и сколько примерно времени есть в запасе на личные дела. Производители пытаются

максимально облегчить жизнь родителей, выпуская все более новые системы мониторинга. Приборы контроля могут облегчить некоторые из страхов родителей перед лицом такой заботы, но многие из существующих устройств мониторинга не обеспечивают достаточный объем данных для родителей.

ЦЕЛЬ

Цель исследования — это создание устройства способного контролировать показатели жизнедеятельности младенца в режиме реального времени, обеспечивая эффективность собираемых данных и высокую точность показаний. При этом помогая решать проблему высоких показателей синдрома внезапной детской смерти.

Синдром внезапной детской смерти — это не заболевание, это посмертный диагноз, который выставляется в случае, когда ни результаты вскрытия, ни анализ медицинской карты ребенка не дают возможности установить причину наступившей смерти. При изучении случаев синдрома внезапной детской смерти были выявлены факторы, способствующие его возникновению, такими являются: положение ребенка на животе во время сна, использование для ребенка мягких постельных принадлежностей, перегревание ребенка, плохие окружающие условия в помещении, недавно перенесенное ребенком заболевание и т.д.

Повышение эффективности собираемых данных и достижение высокой точности показателей жизнедеятельности во время сна младенца достигается за счет уменьшения размеров чипа и исключения дискомфорта для младенца при применении изделия. Например, если встроить чип в пояс кокона-матраса, в котором младенец находится в наиболее правильной и физиологичной для новорожденных позе, а с помощью пояса ограничиваются движения малыша, успокаивая и придерживая его в оптимальном положении. Благодаря правильному положению тела и головы уменьшается риск срыгивания и плагиоцефалии — асимметрии черепа или «плоской головы», снижается повышенный мышечный тонус и реакция испуга — рефлекс Моро, а также улучшается качество и продолжительность сна. Температура, сердцебиение, движение, а также температура в помещении, уровень шума и влажность, те показатели отслеживание которых возможно без постоянного присутствия родителей. На основании данных о сне малыша, составляется прогноз времени и качества сна. Маломощный передатчик обеспечивает связь устройства со смартфоном, планшетом или настольным компьютером. Приложение создается для смартфонов и планшетов как на Android, так и на IOS системах, все собранные данные передаются в облачное хранилище.

Известны последние достижения техники мониторинга, дополняющие или заменяющие привычные аудио- и видеоняни, боди с системой «Mimo baby» [1], носок-башмак «Owlet baby monitor» [2], браслет «Sproutling baby monitor» [3]. Система «Mimo baby» представляет собой детское кимоно из органического хлопка, оснащенное бесконтактными датчиками, измеряющими дыхание младенца, температуру кожи. Все эти данные посылаются на базовую станцию через безопасную для младенцев технологию, родители могут просматривать полученную информацию в своих смартфонах. «Owlet Baby Monitor» представляет собой «умный» носок с датчиками, измеряющими пульс, температуру тела и положение малыша, собранные данные передаются на смартфон родителей в специальное приложение.

Известен наиболее близкий по совокупности существенных признаков «Sproutling Baby Monitor», который представляет собой браслет на ногу младенца, с встроенными датчиками, отслеживающими температуру тела, положение, дыхание, настроение ребенка. База для зарядки проверяет температуру, влажность, а также шум в помещении, где находится малыш.

Эта система мониторинга позволяет получать при нахождении на ноге ребенка все необходимые сведения для родителей, однако браслет может быть неудобен для ребенка и будет стеснять его движения, ребенок, чувствуя дискомфорт, будет нервничать, что приведет к изменениям биоритмов его организма и в итоге не позволяет собрать точные данные о самочувствии малыша.

Система «Mimo baby» представляет собой детское кимоно из органического хлопка, оснащенное бесконтактными датчиками, измеряющими дыхание младенца, температуру кожи, положение тела, и уровень активности. Все эти данные посылаются на базовую станцию через безопасную для младенцев технологию, родители могут просматривать полученную информацию в своих смартфонах.



Рисунок 1 — Внешний вид чипа



Рисунок 2 — Блок беспроводной зарядки «Care baby monitor» включает: блок беспроводной зарядки, термометр, гигрометр, чувствительный модуль, фотодатчик, микрофон, камера

В результате оценки научно-технической значимости проекта можно сделать вывод, что в результате разработки улучшены основные и второстепенные технические характеристики, являющиеся определяющими для данной продукции, также достигнуты новые основные технические характеристики, относящиеся к сфере высоких технологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цифровое здравоохранение включает в себя множество различных направлений, связанных как с сохранением и укреплением физического здоровья, так и предоставления медицинской помощи при ухудшении здоровья [4].

На рост телемедицины сегодня влияет растущая область мобильного здравоохранения. Благодаря широкому разнообразию мобильных медицинских приложений и новых мобильных медицинских изделий, удобных для потребителей, пациенты начинают использовать технологии для мониторинга и отслеживания своего здоровья. Простые домашние медицинские устройства, которые могут контролировать параметры жизненно важных показателей, например, уровень глюкозы и кровяное давление, позволяют пациентам собирать необходимую медицинскую информацию для постановки диагноза, не заходя в кабинет врача, что напрямую сказывается на развитии альтернативных способов получения помощи с помощью телемедицины [5].

Проведенный обзор показывает большие перспективы и возможности в развитии системы здравоохранения как для частных компаний, что дает возможности в реализации не только социально-ответственного бизнеса, но и получении крупных доходов, так и для государства, что позволяет снизить медицинские издержки, связанные с лечением граждан,

загруженностью и обучением медицинского персонала, а также повысить общий уровень экономического благополучия в стране, что связано мультидисциплинарностью новых направлений развития здравоохранения, и, соответственно, необходимостью развития сопряженных областей. Однако при принятии решений для внедрения нового товара или услуги в области здравоохранения требуется проведение детального финансового анализа рисков и возможностей, а также анализ соотношения риск/польза безопасности изделия или услуги. Поэтому удобным вариантом внедрения является пошаговый вывод на рынок нового товара или услуги в области здравоохранения с проведением возможной апробации на каждом из этапов внедрения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. <http://mimobaby.com>
2. <https://www.owletcare.com>
3. <http://www.sproutling.com>
4. Алексей Вигдорчик, Виталий Клинцов, Елена Кузнецова, «Новая модель здравоохранения: как вырваться из ловушки бесконечного роста», «Вестника McKinsey», Номер 32 (2015).
5. eVisit. The Ultimate Telemedicine Guide | What Is Telemedicine? [Электронный ресурс].

РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕХАНИЗМОВ ПРОАКТИВНОГО ПОДХОДА В Г.САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Организация: ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Проектная команда: Гарифуллин Т.Ю.¹, Авдеева М.В.²

- 1. Аспирант кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением*
- 2. Доктор медицинских наук, профессор*

ЦЕЛЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОЕКТА

Научно обосновать, апробировать и внедрить организационные мероприятия по совершенствованию диспансерного наблюдения пациентов с ССЗ на основе проактивного подхода и бережливых технологий

Задачи проекта:

1. Проанализировать состояние, ресурсное обеспечение и особенности организации диспансерного наблюдения взрослого населения в Санкт-Петербурге.
2. Разработать и внедрить систему передачи-получения данных о пациентах с ССЗ через медицинскую информационную систему.
3. Разработать и внедрить типовые алгоритмы для медицинских работников поликлиники.
4. Научно обосновать, апробировать и внедрить организационно-функциональную модель, обеспечивающую улучшение условий, повышение охвата, сокращение сроков и повышение качества диспансерного наблюдения пациентов с ССЗ.

НАЗНАЧЕНИЕ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОГО ПРОДУКТА (ИЗДЕЛИЯ И Т.П.)

Стратегический результат проекта — это снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, соответственно, в случае успешной реализации проекта, его результат на себе ощутят все без исключения жители города Санкт-Петербург.

Потребители: взрослое население, медицинские работники (проведение семинаров для врачей амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга по вопросам совершенствования деятельности амбулаторно-поликлинических учреждений).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ПРЕДЛАГАЕМЫХ В ПРОЕКТЕ РЕШЕНИЙ

Впервые в типичном амбулаторно-поликлиническом учреждении Санкт-Петербурга реализуется проактивный подход к достижению целевых показателей здоровья у пациентов с ССЗ на основе применения бережливых технологий в процессе диспансерного наблюдения

Разрабатываются и внедряются новые способы идентификации и устранения производственных потерь в процессе диспансерного наблюдения пациентов с ССЗ. Разрабатываются новые интерактивные механизмы контроля за эффективностью деятельности врачей по осуществлению диспансерного наблюдения пациентов с ССЗ.

Разрабатываются новые интерактивные механизмы контроля приверженности пациентов с ССЗ к выполнению медицинских рекомендаций врачей по итогам диспансерного наблюдения.

Разрабатываются новые подходы к осуществлению профилактических мероприятий среди пациентов с ССЗ в амбулаторных условиях.

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ НИР

Основным механизмом снижения преждевременной смертности, а также профилактики осложнений социально-значимых заболеваний, является повышение эффективности диспансерного наблюдения в первичном звене здравоохранения. Ограничения, введенные в период пандемии COVID-19, привели к вынужденной приостановке профилактических мероприятий в первичном звене здравоохранения и снижению эффективности контроля за течением социально-значимых заболеваний. В тоже время вклад социально- значимых заболеваний в преждевременную смертность является определяющим.

Иными словами, актуальность проекта обусловлена:

1. Потребностью усиления мер по повышению эффективности диспансерного наблюдения в условиях перехода на бережливые технологии.
2. Несвоевременностью постановки на диспансерный учет пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.
3. Недостаточный охват диспансерным наблюдением пациентов целевой группы.
4. Отсутствием контроля за диспансерным наблюдением в динамике и несвоевременная корректировка лечебно-диагностических мероприятий.
5. «Потери» пациентов, нуждающихся в диспансерном наблюдении в отсроченном периоде. 6. Низкая приверженность пациентов к терапии и профилактике осложнений.

Основные технические параметры, определяющие количественные, качественные и стоимостные характеристики продукции (в сопоставлении с существующими аналогами, в т.ч. мировыми): необходимо разработать и внедрить типовые алгоритмы для медицинских работников поликлиники:

1. Формирование персонифицированных списков во взаимодействии с Территориальным фондом Обязательного медицинского страхования.
2. Формирование приоритетных групп пациентов для диспансерного наблюдения внутри целевого группы. Данный подход позволяет разработать уникальную методику по повышению качества диспансерного наблюдения и минимизации осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Разработка типовых скриптов для проактивного приглашения. Этот автоматизированный метод, направленный на повышение охвата диспансерного наблюдения, является уникальным и не имеет аналогов.
4. Доработка медицинской информационной системы в части автоматического оповещения врача о сроках проактивного приглашения пациента на повторную явку.
5. Контроль доступности и качества диспансерного наблюдения, в том числе отклик на преактивное приглашение.

Аналогов методики проактивного подхода к совершенствованию диспансерного наблюдения взрослого населения выявлено не было.

Конструктивные требования (включая технологические требования, требования по надежности, эксплуатации, техническому обслуживанию, ремонту, хранению, упаковке, маркировке и транспортировке):

Необходимые требования для реализации проекта:

1. Сформировать план диспансерного наблюдения на год с разбивкой по приоритетным группам, а именно:
 - Пациенты очень высокого риска развития повторного сердечно-сосудистого события (приоритетная группа)
 - Пациенты высокого риска развития повторного сердечно-сосудистого события.
 - Пациенты умеренного риска развития повторного сердечно-сосудистого события.
 - Другие пациенты, подлежащие диспансерному наблюдению.
2. Создать в медицинской информационной системе электронную форму «Контрольная карта диспансерного наблюдения»
3. Внедрить в медицинскую информационную систему форму осмотра диспансерного наблюдения
4. Для автоматизации процесса необходимо создать электронную форму паспорта терапевтического участка и интегрировать ее в медицинскую информационную систему.
5. В медицинской информационной системе необходимо создать «Журнал планирование профилактических мероприятий»
6. В приоритетном порядке необходимо организовать запись пациентов на диспансерное наблюдение путем проактивного приглашения «Службой 122»

Требования по патентной защите (наличие патентов), существенные отличительные признаки создаваемого продукта (технологии) от имеющихся, обеспечивающие ожидаемый эффект: впервые будет разработана методика проактивного подхода к совершенствованию диспансерного наблюдения взрослого населения г. Санкт-Петербург.

Уникальным решением является внедрение автоматизированного планирования профилактических мероприятий и приглашение на диспансерное наблюдение «Службой 122».

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН ПРОЕКТА

Первый этап:

1. Анализ состояния проблемы диспансерного наблюдения пациентов с ССЗ в системе первичной медико- санитарной помощи Санкт-Петербург.
2. Формирование персонифицированных списков пациентов с ССЗ во взаимодействии с Территориальным фондом Обязательного медицинского страхования.
3. Формирование приоритетных групп пациентов с ССЗ для диспансерного наблюдения внутри целевого группы.
4. Обработка данных.

Второй этап:

1. Разработка типовых скриптов для проактивного приглашения пациентов на диспансерное наблюдение в поликлинику
2. Доработка медицинской информационной системы в части автоматического оповещения врача о сроках проактивного приглашения пациента на повторную явку.
3. Контроль доступности и качества диспансерного наблюдения, в том числе отклик на проактивное приглашение.
4. Завершение проекта, анализ полученных результатов.

КОММЕРЦИАЛИЗУЕМОСТЬ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Область применения: общественное здоровье и организация здравоохранения.

Объем внебюджетных инвестиций, собственных средств и иных источников, источники средств и формы их получения, распределение по статьям.

Основной объем средств необходим для совершенствования медицинской информационной системы. На данном этапе исследования отсутствуют необходимые материально-технические ресурсы для получения научно-технического результата данного проекта. Планируется подача документов на получение именованного гранта имени Э.Э. Эйхвальда.

Имеющиеся аналоги:

- Аналогов методики проактивного подхода к совершенствованию диспансерного наблюдения взрослому населению выявлено не было.
- Имеющиеся медицинские информационные системы не соответствуют конструктивным требованиям для повышения качества диспансерного наблюдения взрослого населения при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

В настоящий момент в лечебно-профилактических учреждениях г. Санкт-Петербург используется ряд медицинских информационных систем. Полных аналогов медицинской информационной системы, соответствующей стратегии снижения смертности от социально-значимых заболеваний не выявлено.

Основные недостатки используемых медицинских информационных систем в г. Санкт-Петербург:

- Отсутствие автоматического оповещения врача о сроках проактивного приглашения пациента на повторную явку;
- Отсутствие разделение на приоритетные группы внутри целевых групп пациентов;
- Отсутствие автоматизированного контроля качества и доступности диспансерного наблюдения пациентов после перенесенного сердечно-сосудистого события;
- Отсутствие типовых скриптов для типового приглашения пациентов, перенесших сердечно-сосудистое событие.

ПЛАН КОММЕРЦИАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА

Предметом коммерциализации проекта будет являться ряд нововведений в медицинскую информационную систему, нацеленных на:

- совершенствование механизмов информирования пациентов о необходимости явки в поликлинику для диспансерного наблюдения по поводу ССЗ;
- совершенствование механизмов контроля за состоянием здоровья пациентов с ССЗ и приверженности к лечению;
- совершенствование механизмов контроля эффективности деятельности врача-терапевта участкового по модификации факторов риска ССЗ;
- совершенствованием механизмов повышения охвата пациентов с ССЗ диспансерным наблюдением. В данном проекте заинтересованы врачи СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №14», участвующие в осуществлении диспансерного наблюдения и пациенты с ССЗ, и они ж будут являться первыми потребителями.

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВА РЫНКА ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ СЛЕДУЮЩИМИ ФАКТОРАМИ

1. Область оказания услуг, связанных с диспансерным наблюдением пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Болезни системы кровообращения являются основной причиной смерти во всем мире, от которой по оценке ВОЗ каждый год умирает 17,9 млн. человек. В Санкт-Петербурге болезни системы кровообращения занимают ведущую позицию в структуре причин смертности взрослого населения. Диспансерное наблюдение — это основной метод контроля за целевыми группами пациентов, направленный на минимизацию потерь и повышение качества жизни населения.
2. Разработка нового подхода к организации процесса диспансерного наблюдения пациентов с ССЗ позволит разработать методические рекомендации по совершенствованию первичной медико-санитарной помощи взрослому населению Санкт-Петербурга.
3. Тиражирование положительного опыта во все поликлиники Санкт-Петербурга позволит в перспективе улучшить демографические показатели на уровне субъекта РФ.

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

1. Государственные амбулаторно-поликлинические учреждения Санкт-Петербурга; Частные амбулаторно-поликлинические учреждения Санкт-Петербурга;
2. Пациенты с ССЗ (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма);
3. Врачи-терапевты; врачи общей практики, семейные врачи, фельдшеры Врачи-кардиологи;
4. Центры медицинской профилактики; Профильные стационары.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ МЕГАПОЛИСА НА ОСНОВЕ БЕРЕЖЛИВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Организация: ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

Проектная команда: Гарифуллин Т.Ю.¹, Авдеева М.В.²

- 1. Аспирант кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением*
- 2. Доктор медицинских наук, профессор*

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно обосновать, апробировать и внедрить организационные мероприятия по совершенствованию системы оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению на основе принципов и стратегий бережливого менеджмента.

Задачи исследования

1. Проанализировать состояние, ресурсное обеспечение и особенности организации первичной медико-санитарной помощи в условиях перехода на «Новую модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь».
2. Разработать методику процессного подхода к совершенствованию амбулаторно-поликлинической помощи взрослому населению при реализации проекта «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь».
3. Определить наиболее проблемные аспекты организации амбулаторно-поликлинической помощи взрослому населению и разработать организационные мероприятия по оптимизации рабочих процессов, непосредственно связанных с оказанием лечебно-диагностической и медико-профилактической помощи.
4. Научно обосновать, апробировать и внедрить организационно-функциональную модель управления амбулаторно-поликлиническим учреждением, обеспечивающую улучшение условий, сокращение сроков и повышение качества оказания первичной медико-санитарной помощи после перехода на бережливые технологии.

Изучаемые явления. Состояние системы оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению Санкт-Петербурга в условиях перехода на «Новую модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь и механизмы эффективного внедрения бережливых технологий в систему оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению Санкт-Петербурга.

Дизайн исследования. Планируется проведение 6 этапов исследования:

1. Литературно-аналитический обзор по проблеме эффективности функционирования системы оказания первичной медико-санитарной помощи;
2. Анализ показателей, отражающих состояние системы оказания первичной медико-санитарной помощи и эффективность внедрения бережливых технологий в медицинские организации Санкт-Петербурга;

3. Разработка методики интегрального анализа деятельности амбулаторно-поликлинического учреждения в условиях перехода на «Новую модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь».
4. Разработка организационно-функциональной модели деятельности регистратуры поликлиники на основе современных технологий бережливого производства;
5. Разработка организационно-функциональной модели лечебно-диагностической и медико-профилактической деятельности на основе бережливых технологий;
6. Научное обоснование системы мероприятий по внедрению бережливых технологий для повышения качества и доступности первичной медико-санитарной помощи.

Обследуемая выборка. Главные врачи, молодые врачи специалисты, пациенты, медицинские работники, учетно-отчетная документация.

ТИП ИССЛЕДОВАНИЯ

Медико-социальное исследование

Формирование групп исследования.

- главные врачи городских поликлиник Санкт-Петербурга, участвующих в реализации проекта «Новая модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь»;
- молодые врачи специалисты, работающие в первичном звене здравоохранения Санкт-Петербурга;
- пациенты, получающие медицинскую помощь в условиях перехода городских поликлиник на «Новую модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь»;
- сотрудники городских поликлиник Санкт-Петербурга, участвующих в реализации проекта «Новая модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь»;
- случаи оказания лечебно-диагностической и медико-профилактической помощи взрослому населению Санкт-Петербурга;

Методы исследования: хронометраж; социологический; статистический; аналитический; процессный подход; организационный эксперимент; организационно-функциональное моделирование; библиографический; контент-анализ.

Статистическая обработка результатов исследования. Для статистической обработки полученных данных будет применяться лицензионное программное обеспечение: «Statistica 10» (StatSoft, США) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Используемые средства.

1. Анкеты для главных врачей поликлиник;
2. Анкеты для врачей молодых специалистов поликлиники;
3. Анкеты для пациентов поликлиники;
4. Хронометражные карты;
5. «Лист проблем и предложений Кайдзен»;
6. Учётная форма №131/у «Карта учёта диспансеризации (профилактических медицинских осмотров)»;
7. Учётная форма №025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях»;
8. Акты тематической экспертизы качества медицинской помощи;

НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые выполняется комплексный анализ медико-статистических и медико-социологических показателей, отражающих результативность и эффективность реализации проекта «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь», в Санкт-Петербурге в период с 2016–2021 гг., обозначены проблемы внедрения бережливых технологий и пути их решения в условиях мегаполиса.

Впервые разрабатывается методика интегрального анализа деятельности амбулаторно-поликлинического учреждения по выявлению наиболее значимых проблем в организации первичной медико-санитарной помощи, требующих решения с применением бережливых технологий.

Определяются новые пути, направления и механизмы совершенствования профессиональной деятельности на уровне сотрудников амбулаторно-поликлинического учреждения, его служб и подразделений с целью устранения производственных потерь, стандартизации рабочих процессов, сокращения сроков ожидания лечебно-диагностической и медико-профилактической помощи, повышения эффективности использования рабочего времени, улучшения условий оказания первичной медико-санитарной помощи, повышения её качества и доступности.

Научно обосновывается новая организационно-функциональная модель управления деятельностью амбулаторно-поликлинического учреждения, обеспечивающая улучшение внутреннего контроля качества рабочих процессов, связанных с оказанием лечебно-диагностической и медико-профилактической помощи взрослому населению.

ГОДОВЫЕ ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

I год:

1. Начало проведения литературно-аналитического обзора по проблеме эффективности функционирования системы первичной медико-санитарной помощи.
2. Изучение литературных источников отечественных и зарубежных авторов.
3. Изучение методических рекомендаций, нормативно правовых документов, докладов.
4. Анализ показателей, отражающих эффективность реформирования системы оказания первичной медико-санитарной помощи в Санкт-Петербурге.
5. Оформление текста 1 главы «Обзор литературы».
6. Оформление текста 2 главы «Материалы и методы».
7. Выполнение не менее 1 публикации, связанной с темой научно-квалификационной работы (диссертации).

II год:

1. Проведение хронометражных исследований и анкетирования в 100% объеме от запланированного.
2. Обработка полученных данных.
3. Разработка методика интегрального анализа деятельности амбулаторно-поликлинического учреждения при реализации проекта «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь».
4. Разработка организационно-функциональной модели деятельности регистратуры поликлиники на основе современных технологий бережливого производства.

5. Оформление черновых вариантов глав научно-квалификационной работы (диссертации).
6. Участие в научно-практических конференциях в качестве ее организатора, докладчика.
7. Публикация научных трудов в материалах конференций, 1 научной статьи по теме научно-квалификационной работы (диссертации).

III год:

1. Завершение обработки полученных данных.
2. Разработка организационно-функциональной модели лечебно-диагностической и медико-профилактической деятельности поликлиники на основе технологий бережливого производства.
3. Окончание написания глав, оформление завершеного текста, полностью проверенного научным руководителем, и защита научно-квалификационной работы (диссертации).
4. Участие в научно-практических конференциях в качестве докладчика.
5. Публикация научных трудов в материалах конференций, 1 научной статьи по теме научно-квалификационной работы (диссертации).
6. Разработка, утверждение и издание методических документов для внедрения в практическую деятельность результатов научно-исследовательской работы, актов внедрения.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, ВОЗМОЖНАЯ ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ И ФОРМЫ ВНЕДРЕНИЯ

Планируется определить пути, направления и механизмы совершенствования профессиональной деятельности на уровне сотрудников амбулаторно-поликлинического учреждения, его служб и структурных подразделений с целью устранения производственных потерь, стандартизации рабочих процессов, сокращения сроков ожидания лечебно-диагностической и медико-профилактической помощи, повышения эффективности использования рабочего времени, улучшения условий оказания первичной медико-санитарной помощи, повышения её качества и доступности.

Ожидается разработать оптимальную организационно-функциональную модель деятельности амбулаторно-поликлинического учреждения, нацеленную на улучшение внутреннего контроля качества рабочих процессов, связанных с оказанием лечебно-диагностической и медико-профилактической помощи взрослому населению.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ: ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Формы внедрения:

04 — подготовка и представление в Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга методических рекомендаций для практических врачей и организаторов здравоохранения «Направления и методы совершенствования деятельности лечебно-диагностических и медико-профилактических служб городских поликлиник на основе принципов бережливого производства»;

07 — проведение семинаров для врачей амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга по вопросам совершенствования работы отделений медицинской профилактики при лечении больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

СОЗДАНИЕ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ С ЦЕЛЬЮ ОТСЛЕЖИВАНИЯ СОСТОЯНИЯ И РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА, АНАЛИЗА ДАННЫХ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЙ, РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКТИРОВКЕ РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА

Организация: ФГБОУ ВО ПГМУ им. Академика Е.А. Вагнера Минздрава России

Проектная команда: Горнова А.А.¹

1. Студент

ВВЕДЕНИЕ

В современной популяции школьников увеличивается процент девушек, отстающих по биологическому возрасту от календарного. Децелерация физического развития сопровождается снижением функциональных возможностей школьников.

Анализ физического развития детей 6 лет свидетельствует о снижении числа детей, биологический возраст которых соответствует паспортному, и одновременном увеличении более чем в 3 р числа детей с отставанием в биологическом развитии. Сокращению числа детей с гармоничным развитием и увеличению числа детей с дисгармоничным.

Оценка физического развития детей и подростков является надежным и ранним показателем неблагополучия в здоровье ребенка. При гармоничном и соответствующем календарному возрасту развитию детей изменения в иммунном статусе отсутствуют или слабо выражены примерно с одинаковой частотой.

При отставании или опережении в развитии и дисгармоничном статусе лишь у некоторых детей отсутствуют изменения в иммунограммах, остальные имеют слабо — и средневыраженные изменения. Нарушение сроков возрастного развития и дисгармоничность морфологического статуса, как правило, сочетаются с отклонениями в состоянии здоровья. Чем более значительны эти нарушения, тем более серьезные заболевания диагностируются у детей.

Наиболее часто функциональные отклонения возникают в возрасте 1-3 лет, а исчезают у городских детей чаще в возрасте 1 года до 7 лет, у сельских в основном — от 3 до 7 лет.

Закономерности возникновения функциональных отклонений:

- грудной возраст — кровь, аллергические проявления
- ранний возраст — пищеварение
- дошкольники — НС, ДС, мочевыделительная система, ОДА, ЛОР
- школьники — ССС, органы зрения

Под влиянием суммарной школьной нагрузки учащаются функциональные отклонения

Отклонения: астенические и невротические проявления, артериальная гипотензия, прединфекция, понижение иммунологической резистентности и адаптационной функции надпочечников. Наличие функциональных отклонений определяет отнесение ребенка к 1 и 2 группам здоровья. У большей части детей в течение года отмечают 1, 2 заболевания. Уже в дошкольном возрасте происходит формирование хронической патологии (ЛОР-органов).

Для детей школьного возраста характерно возникновение хронических заболеваний нервной системы, мочевыделительной, сердечно-сосудистой системы, ЛОР-органов, зрения. Знание структуры заболеваемости необходимо для правильного планирования сани-

тарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий в ДООУ (дошкольное учреждение) и школах.

1 место по обращаемости занимают болезни органов дыхания;

место — инфекции и травмы;

3 место — аллергические заболевания, болезни НС, органов пищеварения.

Уровень общей заболеваемости ее структура изменяются с возрастом и в динамике десятилетий. Так же хотелось бы обратить внимание на недостаток квалифицированных врачей в территориально отдаленных районах, на это указывает статистика Росстата: уменьшилось число ФАП за минувший год на 0,7% (на 242). В результате, совокупное количество ФП (фельдшерский пункт) и ФАП (фельдшерско-акушерский пункт) снизилось на 0,6% и на конец года составило 35,5 тыс. То есть люди вынуждены записываться на приём к врачу, ждать очередь и ехать в районный центр за помощью, что значительно увеличивает время ожидания приёма.

Как следствие гражданам, особенно территориально отдаленным, несвоевременно оказывают экстренную помощь. По данным ВОЗ, 70% людей, пострадавших от травм, погибают из-за неоказания им необходимой первой помощи. Правильные действия в течение первых 3–5 минут повышают шансы на выживание более чем в 50% случаев.

Отсутствие единой системы оценки развития ребенка, а также наблюдения за его состоянием, снижение оперативности оказания экстренной помощи приводит к снижению процентной доли детей с первой группой: к моменту окончания школы 2,5% выпускников остаются полностью здоровыми, соответственно 97,5% имеют проблемы со здоровьем, а 70% из них имеют хронические заболевания.

Первая (I) группа здоровья объединяет детей, не имеющих отклонений по всем избранным для оценки критериям здоровья, не болевших или редко болевших за период наблюдения, имеющих отставание в нервно-психическом развитии не более чем на 1 эпикризный срок, а также детей, имеющих единичные морфологические отклонения (аномалии ногтей, деформация ушной раковины и др.), не влияющие на состояние здоровья ребенка и не требующие коррекции. Здоровья.

В данный момент, проблему ранней диагностики решает детская поликлиника. В её функции входит: диагностика, профилактика, лечение заболеваний у детей. Пациент не всегда получает услугу в полном объёме, потому что у врача зачастую не хватает времени на всех пациентов. Это увеличивает риск пропустить патологию у ребенка.

Также отсутствует систематизация истории развития ребёнка. Многие родители обращаются в частные клиники, из-за этого нарушается формирование целостной картины здоровья ребёнка.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Одной из характерных особенностей детского организма, отличающей его от организма взрослого, являются интенсивный рост и непрерывное развитие. В процессе развития ребенок все время меняется. С ранних стадий внутриутробной жизни и во все последующие возрастные периоды происходит развитие и совершенствование функций организма. Каждый период жизни ребенка имеет характерные особенности. Без знания этих особенностей нельзя судить о правильном развитии ребенка, а также понять патологию и своеобразное течение заболевания у детей разного возраста. На развитие детского организма большое влияние оказывает окружающая его среда.

В зависимости от закономерных изменений, происходящих в организме ребенка, различают следующие периоды его жизни:

<i>возраст</i>	<i>период</i>
0-4 недели	<i>новорожденный</i>
4 недели — 1 год	<i>грудной</i>
1-3 года	<i>раннее детство</i>
3-7 лет	<i>дошкольный</i>
7-10/12 лет	<i>младший школьный</i>

- Период новорожденности — первый период внеутробной жизни, его длительность -- с момента рождения до 28 дней жизни. В это время отпадает остаток пупочного канатика, заживает пупочная ранка. После рождения ребенок приспосабливается к новым условиям существования, у него возникает легочное дыхание, устанавливается внеутробная система кровообращения, начинает функционировать пищеварительный аппарат. Однако у ребенка отмечается функциональная незрелость органов и систем, особенно ЦНС. В этот период проявляется ряд пограничных с патологией состояний, отражающих процесс приспособления ребенка к внеутробной жизни: физиологическая желтуха, физиологическая убыль и последующее восстановление массы тела, гипотермия и др.
- В период новорожденности могут быть выявлены патологические состояния, возникшие в связи с нарушением внутриутробного развития: врожденные уродства, врожденные пороки сердца, а также последствия родовой травмы. Возможно инфицирование новорожденного через пупочный канатик, пупочную ранку, кожу, что приводит к таким заболеваниям, как пиодермия, воспаление пупка, сепсис. Особенно опасна для новорожденного стафилококковая инфекция. Тщательное наблюдение за состоянием новорожденного с первых дней его жизни, создание оптимальных условий для его развития, правильный уход за ним, организация режима, соответствующее грудное (естественное) вскармливание обеспечивают нормальное развитие ребенка в этот период жизни, когда его органы и системы особенно легко ранимы.
- Грудной возраст (младший ясельный) охватывает 1-й год жизни (период от 1 мес. до 1 года), характеризуется интенсивным увеличением массы тела и роста. Заметно совершенствуется функциональная деятельность ЦНС, развиваются моторные функции, ребенок начинает узнавать предметы и лица, ориентируется в окружающей среде. К концу этого периода ребенок произносит первые слова. В этом возрасте сохраняется относительная функциональная незрелость пищеварительного аппарата, поэтому самые частые болезни -- заболевания желудка, кишечника и расстройства питания. При неправильном вскармливании, недостатке витаминов, в частности кальциферола (витамина D), могут развиваться рахит, спазмофилия. Часто наблюдаются в грудном возрасте так называемые диатезы, особенно экссудативно-катаральный (аллергический) диатез. Острые детские инфекции в возрасте до 6 мес. встречаются редко, во 2-м полугодии учащаются острые респираторные заболевания. Из хронических инфекций в отдельных случаях могут быть выявлены врожденный сифилис и туберкулез.
- Период молочных зубов следует за грудным, охватывает возраст от 1 года до 6 -- 7 лет. Подразделяется на старший ясельный (преддошкольный) -- от 1 года до 3 лет и дошкольный возраст -- от 4 до 7 лет. Первый период характеризуется дальнейшим ростом и развитием ребенка, но энергия роста несколько меньше, чем в грудном

возрасте. Совершенствование ЦНС и познание окружающей среды способствуют развитию двигательных навыков -- ребенок много двигается, участвует в играх. Значительно пополняется запас слов, формируется речь. В этом возрасте особенно важное значение приобретают окружающая среда, воспитание ребенка. Из заболеваний часто встречаются болезни пищеварительного аппарата, анемии, диатезы. Характерны частые детские инфекции (корь, ветряная оспа, коклюш, скарлатина), острые респираторные заболевания.

- В дошкольном возрасте продолжается дальнейшее совершенствование функций организма, развитие нервно-психической деятельности. Укрепляется мускулатура, костный скелет, происходит смена молочных зубов. Ребенок получает то же питание, что и взрослый человек. Темп роста несколько замедляется по сравнению с предыдущим периодом. Постоянный контакт с окружающей средой, взрослыми способствует дальнейшему развитию речи, она становится более сложной. К завершению дошкольного возраста ребенок начинает читать и писать, готовится к поступлению в школу. Частота острых детских инфекционных болезней продолжает оставаться высокой, но течение их становится менее тяжелым. В этом возрасте могут наблюдаться различные формы эндокринных расстройств.

ИССЛЕДОВАНИЕ АЛГОРИТМОВ ОЦЕНКИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ ОТ 0 ДО 7 ЛЕТ

Нервно-психическое развитие — один из важнейших показателей состояния здоровья детей раннего возраста. Диагностика нервно-психического развития детей первых лет жизни является неотъемлемой частью деятельности врача-педиатра, врача общей практики (семейного врача), средних медицинских работников, а также педагогов дошкольных учреждений.

С основами этой диагностики должны быть знакомы и родители. Правильная и своевременная диагностика нервно-психического развития ребенка позволяет подойти к раннему выявлению отклонений в здоровье детей, а также в полной мере осуществить необходимый комплекс развивающих, оздоровительных и реабилитационных мероприятий.

В мобильном приложении этот блок разделен на два вида:

- От 0 до 3 лет — это анкета для родителей
- От 3 до 7 лет — игра для выявления патологии нервно-психического развития

Особенностью детей раннего возраста является очень быстрый темп развития, неравномерность и скачкообразность процессов роста организма. Это обуславливает дифференциацию на возрастные периоды и выделение в каждом возрастном периоде линии развития, формирующихся здесь впервые, более быстро и существенно влияющих на последующее развитие ребенка. На 1-ом году жизни контроль осуществляется ежемесячно; на 2-м году — 1 раз в квартал; на 3-м году — 1 раз в полугодие; после 3-х лет 1 раз в год в дни, близкие к дню рождения ребенка. Каждого ребенка тестируют по показателям его возраста. Если развитие ребенка не соответствует возрасту, используют показатели предыдущего или более старшего возрастного периода.

В периоде новорожденности определяют степень зрелости и формирование первых зрительных и слуховых реакций. На 1-ом году жизни в возрасте с конца периода новорожденности и до 5 — 6 месяцев проверяют развитие зрительных и слуховых ориентировочных реакций, положительных эмоций и общения детей друг с другом, движений руки, общих движений (голова, ног, тела), подготовительных этапов активной речи и умений в процессе кормления. В возрасте от 6 до 12 месяцев контролируют развитие общих движений, пони-

мания и активной речи, действий с предметами, навыков в режимных процессах (кормление, туалет), общения детей друг с другом, сенсорное развитие (в 9 и 12 мес.).

РАЗРАБОТКА МАКЕТА ИГРЫ, НА ОСНОВЕ КОТОРОЙ БУДЕТ ПРОИСХОДИТЬ АНАЛИЗ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Методика обследования познавательного развития, диагностическое обучение, качественная и количественная оценка действий ребенка 3-4 лет

Приступая к обследованию ребенка младшего дошкольного возраста, экспериментатор сначала устанавливает эмоционально-деловой контакт и формирует доверительные отношения, а также обращает внимание на общее состояние ребенка и только после этого предлагает ему выполнить следующие задания.

1. Коробка форм. Задание направлено на проверку уровня развития практической ориентировки на форму, т. е. умения пользоваться методом проб при выполнении практических задач. Оборудование: коробка с пятью прорезями — полукруглой, треугольной, прямоугольной, квадратной, шестиугольной формы («почтовый ящик») и десятью объемными геометрическими фигурами, основание каждой из которых соответствует по форме одной из прорезей.

Проведение обследования: взрослый берет одну из фигур и «бросает» ее в соответствующую прорезь. Затем предлагает ребенку опустить остальные. Если ребенок не может найти нужную прорезь, а пытается силой заталкивать фигуру, то следует провести обучение.

Обучение: взрослый берет одну из форм и медленно показывает действия, прикладывая фигуру к разным отверстиям, пока не найдет нужное. Затем дает ребенку другую фигуру и вместе с ним прикладывает ее к прорезям, отыскивая соответствующую. Остальные фигуры ребенок «опускает» самостоятельно.

Оценка действий ребенка: принятие и понимание задания; способы выполнения — хаотичные действия или целенаправленные пробы; обучаемость; отношение к результату своей деятельности.

2. Сложи разрезную картинку (из трех частей).

Задание направлено на выявление уровня развития целостного восприятия предметного изображения на картинке.

Оборудование: две одинаковые предметные картинки, одна из которых разрезана на три части (петух или платье) (рисунок 1)

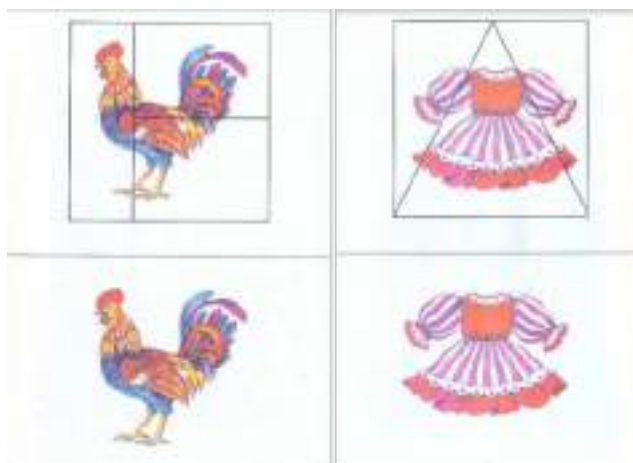


Рисунок 1 — Варианты разделения рисунков: петух и платье

Проведение обследования: взрослый показывает на экране ребенку три части разрезной картинку и просит: «Сделай целую картинку».

Обучение: в тех случаях, когда ребенок не может правильно соединить части картинку, взрослый показывает целую картинку и просит сделать из частей такую же. Если и после этого ребенок не справляется с заданием, экспериментатор сам накладывает часть разрезной картинку на целую и просит его наложить другую. После чего предлагает ребенку выполнить задание самостоятельно. Оценка действий ребенка: принятие задания; способы выполнения; обучаемость; отношение к результату; результат.

3. Найди пару (сравнение картинок). Задание направлено на выявление умения анализировать и сравнивать изображения, находить сходство и различие.

Оборудование: три парные карточки, на каждой из которых изображены в разной последовательности геометрические фигуры — круг, квадрат, треугольник (рисунок 2).

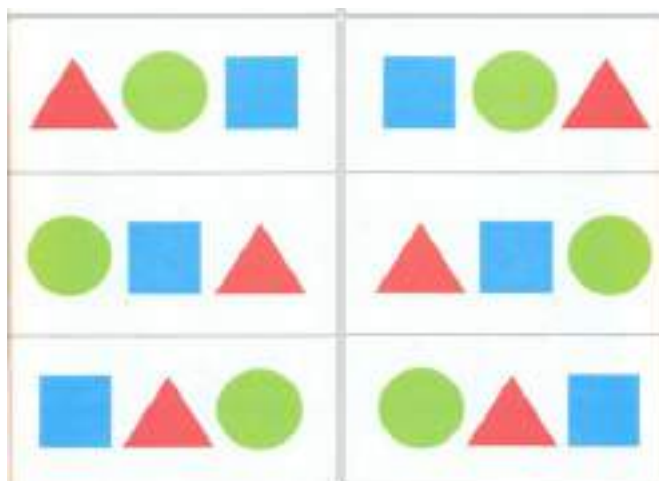


Рисунок 2 — Вариант парных карточек

Проведение обследования: ребенку показывают три карточки с разным расположением геометрических фигур и располагают на их экране перед ребенком, аналогичная (одна из) находится в другой части экрана. Ребенка просят найти такую же, т. е. карточку, на которой точно так же расположены геометрические фигуры. После успешного выполнения ребенком задания ему предлагают две другие карточки. В случае затруднений проводится обучение.

Обучение: предполагается первый вид помощи, при котором убирается одна карточка и ребенок должен сделать выбор из двух карточек. Если и после этого ребенок задание не выполняет, то предлагается второй вид помощи. Взрослый начинает соотносить формы на одинаковых карточках, поочередно показывая указательным жестом, чем они похожи: «Здесь первый треугольник и здесь такой же; здесь круг и на этой карточке такая же форма; здесь квадрат и здесь. Эти карточки одинаковые». После детального рассмотрения одной пары карточек ребенку предлагают выбрать другую карточку.

Оценка действий ребенка: принятие и понимание задания; умение анализировать и сравнивать изображения на картинке; обучаемость; результат.

4. Построй из кубиков. Задание направлено на выявление умения работать по показу, подражанию, действовать целенаправленно.

Оборудование: два одинаковых комплекта строительного материала — бруски, треугольные призмы, полусферы (все одного цвета) (рисунок 3).

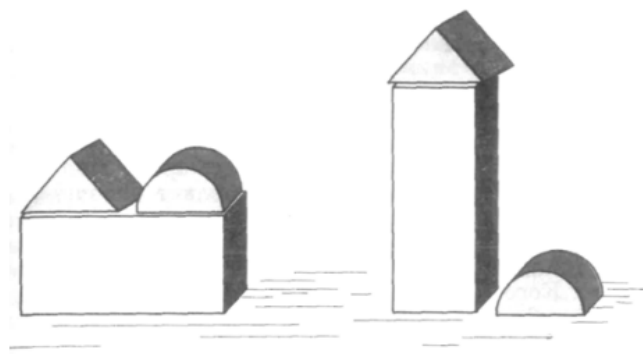


Рисунок 3 — Варианты построения кубиков

Проведение обследования: взрослый на глазах у ребенка строит сооружение из трех деталей. Затем предлагает ребенку построить такое же. Если ребенок справился с первым заданием, ему предлагают построить еще одно сооружение, при этом положение кубиков относительно друг друга меняется.

Обучение: если ребенок не может выполнить задание по показу, то ему предлагают выполнить его по подражанию. Взрослый ставит на стол около себя брусок, дает такой же брусок ребенку и просит его поставить так же. Затем взрослый берет треугольную призму, ставит ее на брусок и просит ребенка сделать так же. Далее ставит полусферу и дает такую же ребенку, обращая его внимание на то, куда надо ее поставить. После обучения ребенку предлагают выполнить другую постройку по образцу.

Оценка действий ребенка: принятие и понимание задания; выполнение задания по подражанию, показу после обучения; отношение к результату своей деятельности.

Результаты проведенного обследования оцениваются в баллах

Коробка форм

1 балл — ребенок не понимает задание, не стремится его выполнить; после обучения задание не понимает.

2 балла — ребенок принимает задание, пытается выполнить его, используя хаотичные действия; после обучения не переходит к выполнению задания методом проб.

3 балла — ребенок принимает и понимает задание, выполняет его методом перебора вариантов; после обучения пользуется методом проб.

4 балла — ребенок принимает и понимает задание, с интересом выполняет его методом целенаправленных проб либо практическим примериванием.

Сложи разрезную картинку

1 балл — ребенок не принимает задание; действует неадекватно даже в условиях обучения.

2 балла — ребенок принимает задание, но не понимает, что части надо соединить в целое; кладет части одну на другую; в условиях обучения действует часто адекватно, но после него не переходит к самостоятельному выполнению задания; безразличен к конечному результату.

3 балла — ребенок принимает и понимает задание пытается соединить части в целое, но самостоятельно не может это выполнить; после обучения с заданием справляется; заинтересован в результате своей деятельности.

4 балла — ребенок принимает и понимает задание; самостоятельно справляется с заданием, пользуясь при этом методом целенаправленных проб либо практическим примериванием.

Найди пару

1 балл — ребенок не понимает задание; при обучении действует неадекватно (берет картинку в рот, размахивает ею).

2 балла — ребенок принимает задание, но не понимает условия; берет любую картинку и показывает, не выполняя операции сравнения и обобщения; после обучения с заданием не справляется.

3 балла — ребенок принимает и понимает условия задания, но при выполнении недостаточно владеет операциями сравнения и обобщения; после обучения выполняет задание правильно.

4 балла — ребенок принимает и понимает задание; владеет операциями сравнения и обобщения; задание сразу выполняет верно.

Построй из кубиков

1 балл — ребенок не принимает задание; в условиях обучения действует неадекватно (бросает кубики, размахивает ими, берет в рот и т. д.).

2 балла — ребенок принимает задание, но по показу выполнить не может; в условиях подражания справляется с заданием, а после обучения не может выполнить задание по показу.

3 балла — ребенок принимает задание; по показу выполняет неточно; после обучения может выполнить постройку по показу.

4 балла — ребенок принимает и понимает задание; сразу может построить по показу.

РАЗРАБОТКА РАЗДЕЛОВ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ

Разработка разделов мобильного приложения: оценка физического, нервно-психического развития, календарь графика прививок, рацион питания.

Варианты визуализации мобильного приложения представлены на рисунке 4.



РАЗРАБОТКА УСТРОЙСТВА ДЛЯ САМОДИАГНОСТИКИ СТРЕССА

Организация: ИАТЭ НИЯУ «МИФИ»

Проектная команда: Домнин И.А., Вальчук А.С.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее распространенных видов аффектов в наши дни является стресс. Стресс — это ответная реакция организма человека на перенапряжение, негативные эмоции. Он представляет собой состояние чрезмерного сильного и длительного психологического напряжения. Актуальность исследования влияния стресса обусловлена его последствиями, поэтому своевременная самодиагностика и определение дальнейшего плана действий весьма важны в современном быстро меняющемся мире.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка технологии самодиагностики стресса и рекомендации по снижению его уровня.

ЗАДАЧИ РАБОТЫ:

Анализ существующих методик измерения стресса.

Рассмотрение теории патофизиологии стресса.

Разработка и тестирование АСИС.

В работе рассмотрены теоретические основы влияния физиологического стресса на организм человека, представлены различные существующие на данный момент средства и методики для диагностики, а также предложена авторская разработка определения уровня стресса для самодиагностики с дальнейшими рекомендациями.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования — измерение уровня стресса

Предмет исследования — изучение влияния стресса на организм человека и разработка методики для self-диагностики уровня стресса

ПСИХОФИЗИОЛОГИЯ СТРЕССА

Психологические аспекты стрессового состояния

Стресс (от англ. stress — напряжение) или «общий адаптационный синдром» — это совокупность общих неспецифических физиологических, психологических и биохимических реакций организма в ответ на действие стрессоров — раздражителей чрезвычайной силы любой природы [5].

Адаптация — приспособление организма к внешним условиям в процессе эволюции, включая морфофизиологические и поведенческие составляющие [1].

При действии на организм стрессоры вызывают два вида реакций [7]:

специфические, связанные с качеством действующего фактора;
неспецифические, общие при действии различных стрессоров.

Г. Селье пронаблюдал и описал многообразные изменения, возникающие в организме при стрессе и называемые в настоящее время «триадой Селье» [6]:

- гипертрофия коры надпочечников и инволюция тимиколимфатического аппарата (тимуса, селезенки, лимфоузлов);
- образование геморрагических язв в желудочно-кишечном тракте;
- нарушение обмена веществ и изменения в периферической крови в виде нейтрофильного лейкоцитоза, снижения количества лимфоцитов и эозинофильных гранулоцитов.

ПАТОЛОГИИ СТРЕССА

Неблагоприятные факторы стресса [1]:

1. Необычно длительное действие глюкокортикоидов и катехоламины;
2. Гипофиз и гипоталамус истощают свои функции;
3. Образование язв в желудочно-кишечный тракт;
4. Инволюция тимуса;
5. Чрезмерное окисление липидов;
6. Атрофия лимфоидной ткани.

Стадии стресс-синдрома [6]:

Стадия тревоги (опасности):

- Характеризуется уменьшением размеров тимуса, селезенки, лимфатических узлов
- Длится от 6 до 48 ч после действия стрессора.
- Первоначально Г. Селье применял термины «шок» и «противоток»:

Во время «шока» снижается артериальное давление, уменьшается частота дыхательных движений и сокращений сердечной мышцы, снижаются температура тела и др.

Шок сменяется «противотоком» — включением механизмов противодействия повреждению: начинается мобилизация общих защитных сил организма; возрастает секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) и глюкокортикоидных гормонов (кортизола, кортикостерона); учащаются дыхание, сердцебиение, повышаются температура тела, уровень глюкозы и ненасыщенных жирных кислот в крови, уменьшается содержание гликогена в печени и др.

Стадия резистентности, или выравнивания нарушенного равновесия:

- Наступает через 48 ч после действия стрессора
- Характеризуется гипертрофией коры надпочечников с устойчивым повышением секреции глюкокортикоидов. При этом обычно повышается устойчивость организма к действию ряда чрезвычайных раздражителей, хотя бывают случаи и повышения чувствительности.
- Сохраняется усиленная секреция катехоламинов в мозговом слое и повышается их концентрации в крови.
- Повторные стрессорные воздействия, с одной стороны, производят тренирующий эффект, с другой — способны истощать защитные силы организма, вследствие чего даже слабые раздражители обуславливают развитие тяжелых заболеваний.

Стадия истощения.

- Устойчивость к вредному фактору вновь снижается, и в организме появляются изменения, похожие на те, что происходят при старении.

- Известно, что при перенапряжении той или иной функции она может оказаться неадекватной условиям и из физиологической перейти в патологическую, т.е. стать источником дальнейших нарушений.

При анализе последствий общего адаптационного синдрома Г. Селье утверждал, что хотя этот синдром в целом имеет защитно-приспособительный характер, в ряде случаев ответная реакция организма может оказаться неадекватной условиям, ее вызывающим. Она может оказаться более сильной, чем нужно, ослабленной или извращенной, и тогда эта реакция становится причиной последующих патологических изменений в организме [6].

Многочисленные эксперименты последних десятилетий показали, что процесс адаптации к повторяющемуся воздействию стрессоров сопровождается уменьшением реакций гипофизарно-адреналовой системы при сохранении ее повышенной фоновой активности. Это не связано с истощением функциональных возможностей надпочечников. В основе подобной адаптации лежит активация нейроэндокринных механизмов, ограничивающих чрезмерное возбуждение высших адренергических центров и выход рилизинг-факторов, которые стимулируют секрецию АКТГ.

Таким образом, предотвращается увеличение содержания катехоламинов и кортикостерона в крови, действующих на органы-мишени, и уменьшается вероятность стрессорных повреждений. Выяснилось, что сами кортикостероиды через рецепторы гиппокампа частично тормозят вышеуказанные механизмы стимуляции. Однако роль «основных ограничителей» выполняют центральная и периферическая стресс-лимитирующие системы [6, 8, 9].

МЕТОДИКИ ВЫЯВЛЕНИЯ СТРЕССА

Методика выявления стресса:

По изменениям поведения. Темп речи, оценка собранности, наличие отличий от поведения в спокойном состоянии [2,3];

По изменению визуальных параметров. Окраска кожи, движения глаз, оценка размера зрачков [3];

По изменению в психологических параметрах. Общая оценка тревожности и напряжения тестированием [3];

По изменениям в физиологии процессов, происходящих в теле [4, 8, 9].

На данный момент в психологии четко разделяют два вида определения стресса — определение в моменте, которое подразумевает определение резкого повышения уровня стресса психологом, для дальнейшего применения мер для быстрого его снижения. И наоборот, определение длительного стресса, для этого проводятся различные опросники нервно-психологического напряжения, а также может назначаться анализ крови, для выявления изменений на гормональном фоне. Основной целью такого определения является выявление стрессовых факторов для дальнейшего их планомерного снижения [3].

ПРИКЛАДНОЕ РЕШЕНИЕ

В связи с этим, представляется актуальным создание прикладного решения, способного осуществить возможность self-диагностики без посещения квалифицированного специалиста. Такое решение перспективно, так как достаточно большая часть населения России подвержена стрессу и не всегда существует возможность своевременной диагностики стресса. Наше прикладное решение, основанное на определении кратковременного и длительного стресса, позволит с определенной точностью определить нервно-психологическое напряжение, а также направить на консультацию с квалифицированным специалистом.

В ходе решения данного проекта планируется повышение уровня грамотности населения в области психологии и физиологии стресса, снижение общего уровня стресса среди населения, внедрение современных информационных технологий в психофизиологию, разработка готового прикладного решения.

Нами был разработан прототип, позволяющий неинвазивно измерять уровень стресса у каждого конкретного человека с учетом его психофизиологических особенностей. Прогрессивность нашей разработки заключена в использовании ряда проверенных временем методик. Мы основываемся на том, что нами было создано IOS-приложение, позволяющее соединить в себе несколько важных частей функционала — web-приложение, а также обработку и интерпретацию данных, получаемых с датчиков Смарт-устройства. IOS-приложение было создано в среде разработки Xcode и на данный момент состоит из нескольких приветственных экранов, благодаря которым пользователь узнает всю главную информацию о приложении, а также WebView, позволяющий отображать данные с веб-страницы, на которой пользователю потребуется пройти тестирование.



Рисунок 1 — Схема разработанного устройства

В будущем наши планы делятся на две основные ветки:

Доработка приложения и веб-страницы, для упрощения взаимодействия с пользователем, усложнения и доработки самой системы тестирования

Проработка физических методов измерения при помощи датчиков на смарт-устройстве.

Нами планируется внедрение функции отслеживания прогресса в виде графиков зависимости уровня стресса от времени в приложении, создание модуля, позволяющего проводить тестирование в определенное время, устанавливаемое таймером и уведомлением на смартфоне, доработка тестирования, для усложнения структуры и проведения сначала более общих тестов, позволяющих более точно определить стрессовое воздействие на организм человека.

В план будущей работы также входит использование датчика пульса для анализа вариабельности частоты сердечных сокращений, также планируется использование датчиков, позволяющих измерить кожно-гальванический потенциал, по всем этим факторам планируется прогнозирование наиболее точного уровня стресса у каждого конкретного человека.

Все датчики планируется интегрировать на базе платформы Arduino UNO, а подключение к приложению осуществлять при помощи защищенного Bluetooth-канала. Прогнозируемое значение будет коррелировать с определенной таблицей коэффициентов, соответствующей важности параметра, позволяющей в случае различных показаний опираться на более точные параметры, корректируя прогноз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент уже реализовано проведение психологического тестирования на веб-странице (сайт реализован на домене welcome-dear.ru с использованием услуг веб-хостинга компании Beget). При помощи скрипта, написанного на JavaScript, а также HTML5 и CSS реализован интерфейс, позволяющий пройти тестирование «Опросник Нервно-психологического напряжения». Это не единственное тестирование, которое возможно реализовать, но на данный момент мы ограничились именно им, так как это стандартная процедура, описанная в научной литературе по психологии [1].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Брайт Д., Джонс Ф. Стресс. Теории, исследования, мифы. — Спб.: Прайм-Еврознак, 2003. — 352 с.
2. Стресс, фрустрация, конфликт, кризис и аффект в экстремальной психологии // Sci-book URL: <https://clck.ru/xfqKY> (дата обращения: 20.08.2022).
3. Психопрофилактика стрессов // Elibrary URL: <https://clck.ru/xfrMu> (дата обращения: 25.08.2022).
4. О чем вам расскажет вариабельность сердечного ритма: гид // Reminder URL: <https://clck.ru/xfs3T> (дата обращения: 25.08.2022).
5. Карпенко Л.А., Петровский А.В., М. Г. Ярошевский М.Г. Краткий психологический словарь. — Ростов-на-Дону: «ФЕНИКС». 1998. — 512 с.
6. Патологическая физиология: учебник: в 2 т. / под ред. Новицкого В.В., Гольдберга Е.Д., Уразовой О.И. — 4-е изд., перераб. и доп. — ГЭОТАР-Медиа, 2009. — Т. 1. — 848 с.
7. Патологическая физиология: учебник для студентов мед. вузов / под ред. Зайко Н.Н., Быця Ю.В. — 3-е изд., перераб. и доп. — К.: “Логос”, 1996. — 644 с.
8. Гаркави Л.Х., Михайлов Н.Ю., Жукова Г.В., Машенко Н.М. Средства и методы для диагностики физиологического стресса // Известия Южного федерального университета. Технические науки. — 2009. — С. 41-45.
9. Михайлов Н.Ю., Толмачев Г.Н., Гаркави Л.Х., Пляка П.С. Экспресс-метод диагностики донозологических состояний, предболезни и процессов адаптации пациентов с помощью аппаратно-программного комплекса «Пульс-Антистресс» // Главный врач Юга России. — 2012. — №1(28). — С. 55-57.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА КОМПЬЮТЕРНОЙ АРТРОФОНОГРАФИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Организация: ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России

Проектная команда: Егоров Н.А., Сидоров Н.С., Семина К.С.

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Массовое распространение гонартроза в человеческой популяции в сочетании с недостаточной привязкой к функциональным характеристикам биомеханики сустава актуализирует внедрение новых методов, к числу которых можно отнести исследование коленного сустава с помощью аппаратно-программного комплекса «Артрофонограф». Адекватная диагностика позволит уменьшить время ожидания обследования пациентами (особенно актуально для пациентов из сельской местности и отдаленных территорий Крайнего севера), и сделает более быстрым назначение адекватного лечения, тем самым в отдаленной перспективе позволит улучшить качество жизни пациентов и уменьшить скорость прогрессирования патологического процесса.

Наличествующие методы диагностики заболеваний суставов и контроля эффективности их лечения базируются на результатах физикальных, рентгенологических, ультразвуковых и магниторезонансных исследований. Функциональная динамика в суставах оценивается с использованием субъективных опросников (ВАШ и специализированные опросники для диагностики гонартроза) [4]

Большинство звуков, которые возникают при взаимодействии суставных поверхностей варьируются в частотных диапазонах — 180-1000 Гц, 1000-2000 Гц, свыше 2000 Гц. [1] Но современный стетоскоп обеспечивает качественное проведение звуков в диапазоне частот от 20 до 300 Гц, а фонендоскоп — от 300 до 1400 Гц. [2] В связи с этим фактом следует считать, что, несмотря на высокую доступность и некоторую клиническую информативность аускультации суставов, очевидна необходимость поиска методов объективизации акустических феноменов трения сустава, тем более что требования доказательной медицины декларируют, что аускультация сустава может использоваться лишь для первичного диагностирования суставной патологии и маршрутизации пациента. Интенсивное развитие электронного и компьютерного оборудования в последние десятилетия поставило вопрос о возможности внедрения в клиническую практику метода компьютерной артрофонографии, базирующейся на достижениях акустики и электроники, и компьютерной обработки акустических сигналов.

Преимуществами артрофонографического метода исследования суставных звуков являются:

- возможность функционального исследования суставов с активным участием пациента, что позволяет оценивать степень развития гонартроза в привязке к функциональным особенностям, что невозможно при лучевых методах исследования;
- дешевизна и простота метода, исследование в силу высокой автоматизации может быть, например, выполнено медсестрой районной больницы, разумеется, с последу-

ющей интерпретацией данных специалистом травматологом-ортопедом, в т.ч. с помощью телекоммуникационных технологий;

- объективизация акустических феноменов трения сустава;
- устранение погрешностей и искажений, связанных с чувствительными особенностями врача.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить диагностическую ценность артрофонографии при первичном выявлении и комплексной оценке дегенеративно-дистрофических и посттравматических поражений коленного сустава.

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

1. изучить методом компьютерной артрофонографии акустические особенности функционирования суставов в норме и при патологии;
2. определить диагностические критерии дегенеративно-дистрофических и первично-воспалительных поражений коленных суставов;
3. на основе диагностических критериев определить чувствительность и специфичность метода компьютерной артрофонографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применяя программно-аппаратный комплекс «Артрофонограф» собственной сборки с добровольного информированного согласия исследовались коленные суставы у 600 человек с подтвержденным диагнозом «гонартроз», из них 150 больных с первой –второй степенью гонартроза без синовита подтвержденного другими методами, 150 со первой-второй степенью гонартроза с синовитом, а также участники группы контроля, строго идентичной по половозрастному составу в составе 300 человек.

Фиксация звуковых сигналов в данном приборе осуществляется при помощи датчика, состоящего из мембранной головки стетоскопа «AND» (Япония) с вмонтированным в нее электретным микрофоном диаметром 8 мм, соединенным с аналогово-цифровым преобразователем компьютера.

Полученные звуковые сигналы фиксировали, обрабатывали и сохраняли с помощью компьютера типа IBM PC HP Laptop 16AS78QR под общим управлением операционной системы MS Windows 10, оснащенного аналогово-цифровым преобразователем (звуковой картой) Realtek High Definition Audio и цифровым носителем HDD Seagate Momentus

Для анализа акустического сигнала использовали специализированное приложение «Артрофонограф, версия 1.01» Записи звуковых сигналов согласно требованиям разработчика размещались в файлах стандарта WAV в моно-режиме с частотой дискретизации 6 кГц, формат данных 16 бит, скорость потока 96 кбит/сек, кодер — PCM. Анализ полученных данных осуществлялся в автоматизированном режиме. Результатом работы программы являлся частотно-временной спектр, характеризующий интенсивность звуков на различных частотах в единицу времени. Также программой был произведен автоматический расчет Интегрального Показателя Мощности Сигнала (ИПМС) в трехчастотных диапазонах согласно авторской методике А.Б.Рахмилевича [5,6]

- Первый диапазон — 180-1000 Гц включает в себя низкочастотные звуки, возникающие при трении суставных поверхностей во время движений. Нижняя его грани-

ца — 180 Гц обусловлена большим количеством помех в области 0-180 Гц. Эта граница определена экспериментально путем звукозаписи в состоянии покоя во время сертификационных исследований [5,6]. Верхняя граница диапазона — 1000 Гц — характеризует распространение низкочастотных звуков, названных «симптомом крепитационных шумов».

- Второй частотный диапазон — 1000-2000 Гц — представляет область распространения звуков высокой частоты с малой продолжительностью — около 1/10 секунды, названных нами «звуком щелчка».
- Третий частотный диапазон высокоинтенсивных непродолжительных по времени звуковых явлений, названных «симптомом щелчка», имеет частоту выше, чем во втором диапазоне и достигает соответственно 2000 Гц и более.

Затем нами производился расчет критерия Колмогорова-Смирнова для определения нормальности распределения сигнала. Средние величины (M) и ошибки средних (m) рассчитывались автоматически программой «Артрофонограф, версия 1.01»

Таблица 1. Значения ИПМС трёхчастотных диапазонов у обследованных всех групп

Группы обследованных	Частотный диапазон, M±m, ед.		
	180-1000	1000-2000	2000-3000
Группа контроля	47,13±1,14	6,98±0,59	2,69±0,34
ДОА I-II ст. с синовитом	34,24±0,73	2,25±0,23	0,58±0,07
ДОА I-II ст. без синовита	55,76±0,85	6,78±0,72	2,25±0,40
Ревматоидный артрит	32,37±1,14	2,74±0,28	0,56±0,1

Сравнение с контрольной группой позволило определить специфичность диагностики состояния трущихся поверхностей коленных суставов методом компьютерной артрофонографии как процент негативных результатов в группе здоровых обследованных. Специфичность (Sp) методики составила 0,673 (0,065). Соответственно, в остальных группах определяли чувствительность, как долю позитивных результатов в группе больных обследованных и прогностическую ценность как вероятность наличия заболевания при известном результате исследования.

Таблица 2. Чувствительность артрофонографии

Группы обследованных	Чувствительность	Доверительный интервал	Прогностическая ценность
Деформирующий артроз I-II степени с синовитом	0,691	0,045	0,13
Деформирующий артроз I-II степени без синовита	0,562	0,066	0,07
Застарелое повреждение мениска	0,733	0,047	0,02
Ревматоидный артрит	0,77	0,074	0,03

ВЫВОДЫ

1. Программно — аппаратный комплекс «Артрофонограф» позволяет по акустическим характеристикам оценить достоверно состояние нагружаемых поверхностей суставных хрящей. Определены частотно-временной спектр и показатели ИПМС для коленного сустава при норме и патологии.
2. Путем определения ИПМС метод артрофонографии позволяет достоверно дифференцировать дегенеративно-дистрофические, посттравматические и первично-воспалительные поражения коленных суставов.
3. Показатели чувствительности и специфичности позволяют использовать программно-аппаратный комплекс «Артрофонограф» в клинической практике как дополнительный к лучевым и лабораторным методам диагностики и оценки эффективности лечения и как основной для скрининга больших групп обследуемых, особенно в условиях сельской местности для принятия решения о необходимости лечения. Расчет прогностической ценности позволяет наиболее оптимально определить тактику лечения конкретного больного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных значения чувствительности, специфичности и прогностической ценности позволили использовать оценку акустических характеристик трущихся поверхностей суставных хрящей коленных суставов методом артрофонографии для диагностики заболеваний и оценки эффективности различных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Рахмилевич А. Б., Чанцев А. В., Распопова Е. А. Роль артрофонографии в оценке эффективности лечения повреждений и заболеваний коленных суставов // Сибирский мед. журн. 2011. № 1. С. 105-108.
2. Фурман Е.П., Яковлева Е.В., Малинин С.В. и др. Компьютерный анализ респираторных шумов при бронхиальной астме у детей. Клиническая медицина. 2014;6(1):83-88.
3. Григорьева В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Использование электронного стетоскопа в детской пульмонологии. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 12. М.: ИД «МедПрактика-М», 2012:74-76.
4. Егоров Н.А., Сидоровъ Н.С. Клиническое использование метода артрофонографии для диагностики заболеваний суставов. Материалы 1 студенческой конференции Сибирского федерального округа по травматологии и ортопедии. 2019, стр.18-23
5. Свидетельство о государственной регистрации программного обеспечения «Артрофонограф» № 2010613213 от 14.05.2010 г.
6. Рахмилевич А.Б., Чанцев А.В., Распопова Е.А. Роль артрофонографии в оценке эффективности лечения повреждений и заболеваний коленных суставов // Сибирский мед. журн. 2011. № 1. С. 105-108.

ПРОЕКТ: ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ «ВРАЧИ РЯДОМ»

Организация: Телеграмм канал «Врачи рядом»

Проектная команда: Копосова Ю.С.¹, Кучина А.², Ткаченко Е.³, Кизирян Ж.⁴,
Болотов А.⁵, Краснова Н.⁶, Сафонова А.⁷, Жилиев В.⁸, Башлыкова Е.⁹, Матвеева И.¹⁰

1. *Врач кардиолог, терапевт*
2. *Врач-кардиолог, кандидат медицинских наук*
3. *Врач-кардиолог, кандидат медицинских наук*
4. *Врач-пульмонолог, сомнолог*
5. *Врач-уролог, кандидат медицинских наук*
6. *Врач анестезиолог-реаниматолог*
7. *Врач-терапевт, пульмонолог*
8. *Врач-эндокринолог, диетолог*
9. *Врач-офтальмолог*
10. *Врач-педиатр*

ВВЕДЕНИЕ

Формирование приверженности здоровому образу жизни — одна из важнейших задач профилактической медицины.

Популяризация осознанного подхода к своему здоровью невозможна без диалога врача и пациента. Данный диалог должен быть направлен на объяснение необходимости тех или иных своевременных профилактических или лечебных процедур. Кроме того, профилактика многих заболеваний невозможна без изменения образа жизни. Именно поэтому основным сюжетом диалога между врачом и пациентом являются разъяснения не только понятия здорового образа жизни, но и практические рекомендации по его комфортному внедрению в привычную жизнь.

В век цифровых технологий, когда большинство пациентов находят сведения о различных заболеваниях и состояниях в интернете, особенно важно сохранять контакт с пациентом и давать достоверную информацию о здоровье. Серьезной проблемой является бесчисленное множество псевдомедицинских сайтов на просторах «всемирной паутины», информация которых носит часто противоречивый, ненаучный характер и может причинить вред здоровью при применении этих рекомендаций.

Телеграм — одна из самых популярных площадок среди населения. Люди подписываются и читают интересующие их каналы, пересылают информацию своим родственникам и знакомым.

Именно на этой площадке нами было принято решение создать канал связи врачей с пациентами: делиться достоверной информацией, рассказывать о сложных вещах доступным и понятным языком, дать возможность пациентам быть рядом с врачом, находясь за тысячи километров друг от друга.

Телеграм-канал был создан 13 марта 2022 г. Ссылка на канал: https://t.me/docmed_doc

На данный момент (конец октября 2022г) количество наших подписчиков 1100 человек. Стоит отметить, что проект реализуется на безбюджетной основе, стартовый капитал на маркетинговое продвижение и увеличение аудитории не был предусмотрен. Основная часть

аудитории — это пациенты с очных приемов докторов и конверсия с личных блогов экспертов проекта.

ОСНОВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА «ВРАЧИ РЯДОМ»

Популяризация медицинских знаний и здорового образа жизни среди населения, повышение медицинской грамотности и комплаентности населения. Эти знания помогают пациентам эффективнее взаимодействовать с врачами, говорить с ними «на одном языке», с лучшим пониманием и осознанностью подходить к вопросам своего здоровья.

Поэтому «Врачи рядом» — это возможность для пациентов задать интересующие вопросы, получить на них ответы от квалифицированных специалистов различных специальностей.

На канале сложная медицинская информация излагается доступным и понятным языком, преподносится с различными примерами из клинической практики.

Формат взаимодействия с аудиторией разнообразный: заметки и статьи, медицинские викторины, обучающие видео, аудио-подкасты, а также еженедельная рубрика «Вопрос? Ответ!»

Читатели канала могут задать любой интересующий их вопрос, на который быстро получают ответ. Врачи помогают координировать дальнейшие действия и снижают уровень тревожности читателя — зачастую вопрос, который был не задан на приеме, может ещё очень долго волновать человека, провоцируя к поиску информации в источниках ненадлежащего качества.

Наши доктора активно ведут просветительскую деятельность и за пределами телеграмм-канала, читают лекции и выступают на конференциях для пациентов.

В октябре 2022 года команду экспертов проекта «Врачи рядом» пригласили для проведения «Недели здоровья» в крупной государственной корпорации.

В рамках акции было прочитано 3 лекции: Анна Кучина рассказывала о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, Виктор Жилиев выступил с темой «3 столпа здорового образа жизни», Андрей Болотов прочитал лекцию «Актуальные вопросы урологии» — были освещены «неудобные» вопросы урологической профили, важные как для мужчин, так и для женщин.

Данные лекции были не только оффлайн, но и транслировались в прямом эфире для всех дочерних компаний корпорации (единовременно на лекциях присутствовало более 80 человек). Также ссылки с бесплатным доступом были размещены в нашем телеграмм-канале для участвуя подписчиков. В дополнение к циклу лекций врачами проекта было подготовлено несколько информационных брошюр на темы: сезонная вакцинация от гриппа (Автор: врач-педиатр Ирина Матвеев), диагностика и самопомощь при зрительном компьютерном синдроме, сухости глаз (Автор: врач-офтальмолог Елена Башлыкова).

Несколько примеров обратной связи от сотрудников компании отражен на рисунке 1.

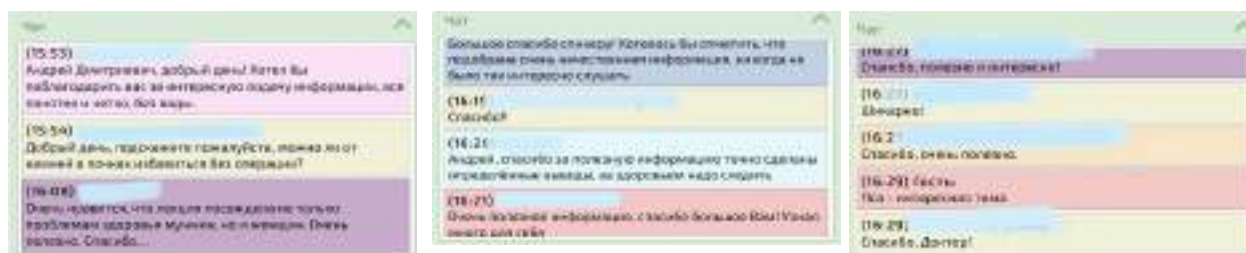


Рисунок 1 — Результаты обратной связи по оценке проекта

Надежда Краснова приняла участие в онлайн-конференции для пациентов «Я выбираю 3.0», организованную ООО Докстарклуб. Доктора рассказывала о первой помощи при травмах и ожогах в быту, а также о важных юридических аспектах оказания первой помощи любым человеком. Ссылка на подключение также была размещена в телеграмм-канале.

Командой «Врачи рядом» было создано 2 пособия для пациентов:

«Пособие по детской безопасности» для родителей (в PDF формате) Автор: педиатр Ирина Матвеева. В нем собраны не только многие возможные опасности, с которыми может столкнуться ребенок, и основы оказания первой помощи, но затронуты важные аспекты детско-родительских взаимоотношений: как избежать запретов, как объяснить так, чтобы ребёнок услышал, как снизить родительскую тревожность.

Предлагаем Вашему вниманию оглавление данного пособия (рисунок 2).

Руководство по коррекции веса «Курс на снижение». Автор: Виктор Жилиев, врач-эндокринолог, диетолог.

Основная идея: интегративный подход к коррекции веса позволяет эффективно держать курс на снижение, чем щедро делится доктор в данном руководстве.

Также на рисунке 3 представляем для ознакомления оглавление руководства.

Оглавление	
Оглавление	4
Опасности	6
Содержимый пакет	8
Спаси	11
Безопасность в общественном месте	11
Безопасность	16
Травмы и ожоги	16
Дети, Детишки, Сестры	19
Жизненно важные моменты	21
Медицина, Препараты	25
Вода	25
Безопасность питания	34
Лес	41
Законные и незаконные. Препараты, алкоголь	45
Если ребенок остался дома один	51
Если ребенок гуляет один	51
Падение и травмы	55
Безопасность на воде	61
Катания и лыжи	61
Домашнее животное	64
Прививки, зубы	64
Животные друзья	64
Безопасность	71
Возможен ли пожар, пожарная	73
Процедуры и лекарства	80
Травы и растения	82
Услуги специалистов	84
Летние развлечения	87
Приложения	91

Рисунок 2 — Оглавление
«Пособие по детской безопасности»

Оглавление	
Постановка целей, самоконтроль	4
Причины избыточного веса	6
Мотивация	7
Контроль прогресса	9
Питание	11
• Энергетический баланс	11
• Нужны ли диеты, чтобы снизить вес?	14
• Режим питания и приёмы пищи	15
• Метод тарелки	16
• Питательная ценность продуктов	17
• Энергетическая ценность продуктов	18
• Быстро усваиваемые углеводы	20
• Гарниры	20
• Клетчатка	21
• Рекомендации по жирам	23
• Перекусы	24
• Рекомендации по жидкостям	25
• Планирование рациона	26
Физическая активность	27
• Нетренировочная активность	27
• Аэробные нагрузки	28
• Силовые (анаэробные) нагрузки	29
Сон	30
Стресс	31
Психологический аспект	33
• Расстройства пищевого поведения	34
• «Срывы»	37
Голод и насыщение	38
Осознанное питание	40
Состояние плато	42
Заключение	43

Рисунок 3 — Оглавление руководства
«Курс на снижение».

Также к руководству прилагается рабочая тетрадь. Она создала для помощи в выстраивании стратегии на начальном этапе работы с весом, также в ней есть примеры заполнения дневника самоконтроля и таблицы по фиксации результатов.

Стоит отметить, что «Курс на снижение» будет полезен не только для похудения и поддержания веса, но и для любого человека, который решил пойти по пути здорового образа жизни.

В рамках создания руководства «Курс на снижение» был проведен 3-х-дневный интенсив, на котором разбирались в онлайн-формате основные темы из руководства: мотивация, постановка целей и самоконтроль, расстройства пищевого поведения. В интенсиве приняли участие более 90 человек.

Участники научились ставить цели по системе SMART, узнали о мощном инструменте самоконтроля, нашли в себе мотивацию, а также узнали о видах и признаках расстройства пищевого поведения, получили тесты для его выявления.

Прилагаем несколько отзывов на рисунке 4:

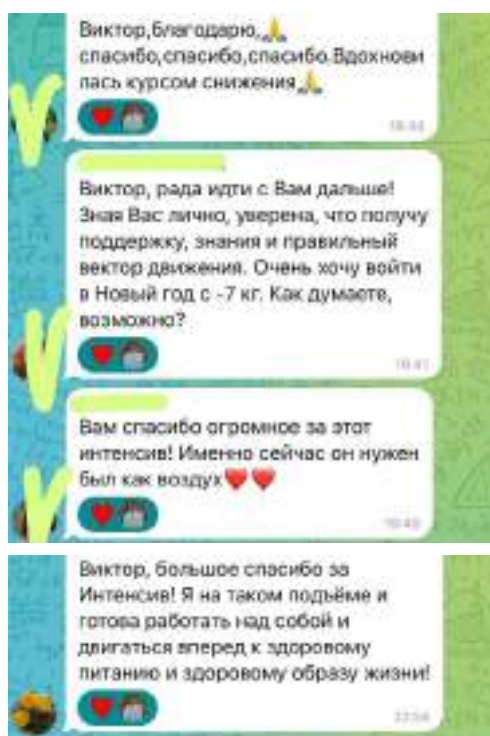


Рисунок 4 — Отзывы на интенсив по руководству «Курс на снижение»

Вышеперечисленные информационные продукты решают две социально-значимые проблемы: для родителей — обеспечение безопасности ребенка и снижение родительской тревожности, а для людей, желающих снизить вес и вести здоровый образ жизни — готовая методика от квалифицированного специалиста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотелось бы подчеркнуть, что врачи могут и должны использовать различные каналы связи с пациентами, в том числе социальные сети, мессенджеры (такие как телеграмм), данный вид связи востребован среди пациентов.

Получение достоверной медицинской информации от квалифицированных специалистов оберегает пациента от ошибок и повышает его приверженность лечению.

Время связи со специалистом посредством телеграмм-канала сокращено до минимума, тем самым проблема пациента может быть решена в кратчайшие сроки.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Ссылка на канал: https://t.me/docmed_doc
2. Матвеева Ирина, врач-педиатр проекта «Врачи рядом». Пособие для родителей на тему: Детская безопасность летом... и не только!
3. Жилиев Виктор, врач эндокринолог, диетолог проекта «Врачи рядом» Руководство по коррекции веса «Курс на снижение».
4. «Эффект Стрейзанд»: что произошло с аудиторией Telegram в России // РБК. — 2018. — 28 мая. [Электронный ресурс]. URL: https://www.rbc.ru/technology_and_media/28/05/2018/5b093f479a794757173c845e
5. Исследование аудитории Telegram 2021 [Электронный ресурс]. — URL: <https://tgstat.ru/research>
6. Н. Д. Ющук, И. В. Маев, К. Г. Гуревич. Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний. Москва, 2012г.

ПРОГРАММНЫЙ ПРОДУКТ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК

Организация: ГБУЗ «ОКБ», ГБУЗ МО «МОБ им. Проф. Розанова В.Н.»

Проектная команда: Кравцова М.В.¹

1. Главный врач

АННОТАЦИЯ

Развитие сферы здравоохранения Российской Федерации как социально значимого сектора стоит на первом месте для государства. Доля выделяемых бюджетных средств на поддержание работы государственных медицинских учреждений (больницы) увеличивается ежегодно [Майский Указ Президента, 2018], где на государственные закупки (госзакупки) здравоохранения расходовано 460,3 млрд руб. из средств федерального бюджета [Министерство финансов, 2017]. Несмотря на поддержку со стороны государства, не все больницы способны оказывать качественную медицинскую помощь, согласно независимой оценке государственных учреждений [Федеральное казначейство России, 2020]. Деятельность больниц, оказывающих услуги низкого качества, в большей степени характеризуется отсутствием ряда медицинского оборудования и нехваткой лекарственных препаратов, поступающих на баланс в виде закупок от поставщиков. В проекте госзакупки рассматриваются как необходимые ресурсы, обеспечивающие непрерывную работу больниц. Учитывая сложившиеся обстоятельства, был реализован проект по разработке программного продукта для оценки эффективности госзакупок и внедрен в закупочную деятельность контрактных служб на базе двух областных больниц в Тверской и Московской области.

ЦЕЛЬ

Цель проекта — разработка и внедрение цифровых технологий (программный продукт) для обеспечения осуществления эффективных госзакупок государственными медицинскими учреждениями.

По итогу реализации проекта достигнуты следующие результаты:

- экономия бюджетных средств по заключенным контрактам;
- снижение задержек в поставках и доли несостоявшихся закупок со стороны заказчика;
- оптимизация работы контрактной службы больницы, включая сокращение времени на подготовку закупочной документации, повышение точности измерения параметров по закупкам;
- формирование базы данных закупок и заключенных по ним контрактов;
- автоматизация процедуры расчета показателей по закупкам, упрощение процедуры ведения аналитической и статистической отчетности;
- методические рекомендации по проведению оценки эффективности госзакупок и обученные сотрудников контрактных служб;
- корректировка работы отдела контрактной службы при принятии управленческих решений в сфере закупок;

- достижение целевых показателей по региональному проекту «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» по задачи оснащения медицинским оборудованием региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений.

Применение программного продукта в закупочной деятельности больниц позволило контрактным службам повысить экономическую и операционную эффективность госзакупок, минимизировать риски несостоявшихся торгов и обеспечить необходимый годовой объем медицинского оборудования, изделий и лекарственных препаратов при достигнутой экономии бюджетных средств.

КОНТЕКСТНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПРОЕКТА

Проект «Программный продукт для оценки эффективности государственных закупок» был реализован в 2021 году на базе двух областных государственных больниц по личной инициативе Кравцовой М.В. Проект не имел финансовой поддержки, задачи проекта выполнялись на основе волонтерской деятельности инициатора проекта с целью улучшить проведение закупочной деятельности.

Таблица 1. — Основные стейкхолдеры проекта

Стейкхолдеры	Организация, должность	Роль в проекте, полномочия
Заказчик	Министерство здравоохранения Тверской области, Министр	выполнение требований в соответствии с условиями договора и в срок
Руководитель организации	больница, главный врач	поддержка инициативы, обеспечение условий труда, удовлетворение нужд
Сотрудники	отдел контрактной службы, отдел АСУ, организационно-методический отдел, юридический и экономический отдел, начальники отделов	выполнение поставленных задач согласно плану-графику проекта, обеспечение достижения целей
Инвестор	инициатор проекта, помощник депутата ГосДумы ФС РФ	обеспечение финансовой стабильности
Конкуренты	ИТ-компании	развитие деловых отношений
Местные органы власти	Министерство здравоохранения Тверской области, начальник правового обеспечения	соблюдение законодательства, обеспечение занятости, развитие региона
Органы СМИ	Тверской проспект, местная телецентр	информационная открытость

Проект ориентирован на обеспечение осуществления эффективных госзакупок больниц. В рамках проекта предстояло разработать программный продукт для оценки эффективности госзакупок. Ввиду того, что одной из приоритетных стратегических задач больницы является развитие организации в условиях цифровизации, то идея проекта была признана руководством региона актуальной и востребованной со стороны закупочных отделов учреждений.

Для достижения цели проекта предстояло выполнить следующие задачи:

- разработать программный продукт для оценки эффективности госзакупок под нужды больницы (сбор и анализ требований, документирование, дизайн, адаптация системы под потребности, формирование цифрового контура);

- внедрить программный продукт в отдел контрактной службы больницы (размещение и настройка программного продукта, тестирование системы, разработка мер по совершенствованию программного продукта);
- провести эксплуатацию программного продукта и обучить пользователей (обеспечение информационной поддержки принятия управленческих решений в закупках, повышение продуктивности работы кадров больницы).



Рисунок 1 — Верхнеуровневая организационная структура проекта

Вместе с тем реализация регионального проекта Тверской области «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в 2020 году была признана неэффективной (включая несостоявшиеся закупки по вине заказчика), где внедрение программного продукта позволило бы повысить эффективность госзакупок в рамках выполнения задачи оснащения медицинским оборудованием региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений. При этом в рамках реализации проекта предстояло решение задачи по трансформации процессов организации системы здравоохранения за счет автоматизированного информационного сопровождения, а также мониторинга и анализа использования ресурсов здравоохранения, что влияет на оказание медицинской помощи пациентам. Программу можно использовать в качестве дополнительного инструмента в функциональной области управления контрактами программы или проекта.

Проект выполнялся на базе больниц: ГКБ Тверской области «Областная клиническая больница» и ГКБ Московской области «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.», для которых характерна иерархическая культура. По стилю руководства — авторитарно-директивная (внешняя среда), когда деятельность осуществляется на основе приказов и постановления Министерства здравоохранения субъекта, коллегиально-демократическая (внутренняя среда), где решения по отделениям больницы принимаются сообща в ходе совещаний. Состояние корпоративной культуры было исследовано Кравцовой М.В. при помо-

щи рекомендаций И. Джейниса и Т. Харисона, изучения организационно-распорядительной документации, проведения анкетирования среди сотрудников. Определено, что успешная работа больницы связана с уровнем развития ролевой управленческой культуры с акцентом на стандартизацию и формализацию процедур, правил и технологий, регламентирующих деятельность и поведение сотрудников. Источник власти — должность, индивидуальные качества не имеют значения. Однако 40 % респондентов ориентированы на управленческую культуру задачи, где ценится умение оперативно решать ситуационные проблемы. Следует учитывать, что необходимо развитие управленческой культуры личности (методы повышения трудового потенциала и творческих ценностей) через непрерывное профессиональное образование управленческих кадров здравоохранения.

Управление проектом выполнялось с учетом профессиональных стандартов и норм IPMA ICB4, стандарты серии ISO/TC258, национальные стандарты Р ИСО 21500-2014 «Руководство по проектному менеджменту», ГОСТ Р 54869-2011 «Проектный менеджмент. Требования к управлению проектом», в соответствии с требованиями национальной ассоциации СОВНЕТ, ВНД ОАО Сбербанк РФ и центра проектного менеджмента РАНХиГС, знаний законодательства по федеральному закону от 5 апреля 2013 г. № 44 «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд», основываясь на предпосылках теории транзакционных издержек и теории агентства Авинаша Диксит, руководства к своду знаний по управлению проектами ANSI PMBOK Guide и PMI Pulse of the Profession-2021.

КОМАНДА И КОММУНИКАЦИИ

1. Проект был инициативным и реализовывался полностью под руководством Кравцовой М.В., на которую были возложены функции руководителя, исполнителя и контролера за этапами реализации проекта (вовлеченной 100 %). Ключевыми задачами в проекте являлись разработка и внедрение программного продукта, а также сдача проекта и его сопровождение.
2. Перед взаимодействием со стейкхолдерами была проведена идентификация заинтересованных сторон и их интересов, классификация для выявления групп по взаимодействию (матричный метод, построения карт заинтересованных сторон). Стратегический уровень взаимодействия применялся с заказчиком, руководителем организации, местными органами власти, интегрированный и исследовательский — с участниками проекта (команда). Применялся тест для оценки существенности проблем со стейкхолдерами по методу Института социальной и этической отчетности AccountAbility. Формы взаимодействия: совещания и переговоры, предоставление отчетности вышестоящему руководству, использование мессенджеров/чатов при обмене текущей информацией между участниками, проведение рабочих встреч (общение внутри команды).
3. Командная работа среди участников в больнице была организована методом Scrum — разделение трудовой деятельности на несколько небольших команд способствует повышению эффективности трудовой деятельности за счет концентрации сотрудников в конкретном секторе работы (рисунок 2). Применяя Scrum, выполняется горизонтальное масштабирование проекта в виде параллельной реализации мероприятий, направленных на достижение целей проекта.

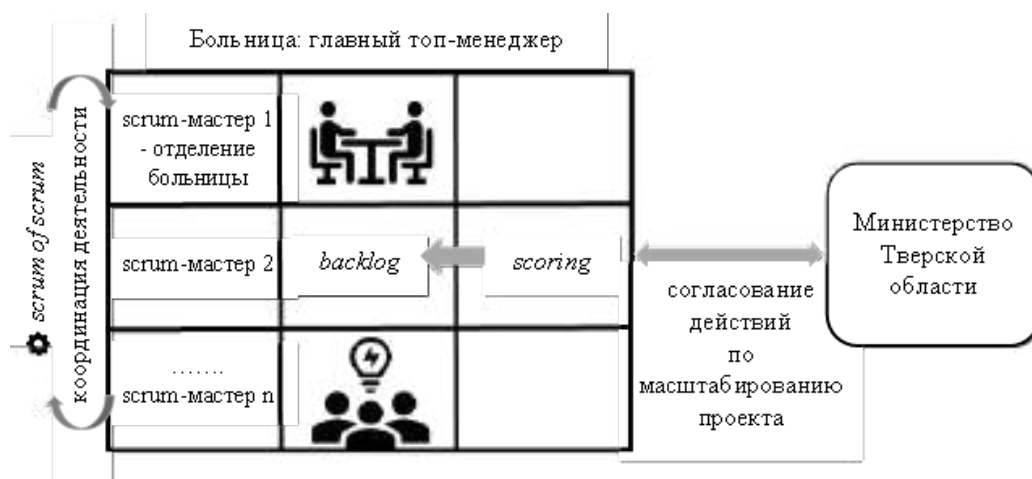


Рисунок 2 — Командная работа по методу Scrum

В целом командная работа выстроена при помощи матрицы разделения административных задач управления (матрица РАЗУ), с помощью чего была установлена ответственность исполнителей за совокупность работ по проекту, анализировались количественные показатели организации выполнения задач.

На протяжении проекта правила и принципы командной работы существенно не менялись. Кейс: S — не все участники проекта выполняли промежуточные задачи согласно установленным срокам. T — предстояло объединить усилия всех участников. A — метод PERT для оценки продолжительности работ, установление правил в команде и доведение значимости соблюдения этих правил для каждого, применение подхода определения статуса задач, разработана карта эмоциональных потребностей для понимания мотивации участников, фокусировка внимания Point of view по проблемам и Job statement для описания потребности человека в прогрессе при определенных ситуациях. Понятные и принятые правила срабатывали в динамично меняющихся ситуациях, обеспечили требуемый уровень слаженности и дисциплины. R — участники выполняли работу согласовано-параллельно и в указанный срок, ускорение достижения поставленной цели с наименьшими издержками.

4. В ходе реализации проекта Кравцова М.В. неоднократно принимала участие в переговорах. Кейс 1: S — официальная встреча с администрацией больницы по проведению закупочной деятельности. T — выявить недочеты в работе контрактной службы, острые проблемы и потребности при осуществлении закупок. A — проведение глубинного интервью для поиска потребностей в выбранной области, метод Now now wow и шаги доработки для быстрого феймворка оценки и фильтрации идей. R — принятие решения о необходимости ввода цифровых решений. Кейс 2: S — предложение реализовать проект на базе больницы Министру здравоохранения Тверской области. T — доказать значимость проекта в регионе и получить одобрение со стороны органа государственной власти. A — выбран вариант очной встречи, переговоры в роли хозяин-гость, применение оптимальной стратегии по уважению к партнеру, слушать и слышать, акцентирование внимание на преимуществах проекта (высокая социально-экономическая ценность проекта при минимальных затратах), метод дерева будущей реальности для выбора идеи с наибольшим потенциалом. R — утверждение концепции проекта, Министр выступил в роли заказчика.
5. В проекте не отмечались серьезные конфликты и кризисы, так как применялась технология по предотвращению конфликтов и информационно-логическая модель коммуникации. Кейс 1: S — внедрение программного продукта в отдел контрактной

службы на базе больницы, где возникло сопротивление сотрудника в дальнейшем его использовании. Т — переубедить сотрудника в необходимости использовать в закупочной работе автоматизированные информационные системы и элементы цифровизации. А — метод кооптации с делегированием руководящих полномочий сопротивляющемуся сотруднику (руководитель группы тестирования продукта), информационная и социально-психологическая технология регулирования конфликта. R — отдел контрактной службы работает с программным продуктом, что повышает продуктивность и точность их работы. Кейс 2: S — при обучении пользователей сотрудник, прошедший обучение, отказывается консультировать другого по использованию программы. Т — обучить сотрудников и устранить конкуренцию внутри отдела. А — создание взаимозависимых задач между сотрудниками, что обеспечит необходимость работы всего отдела в программе, коммуникативная и организационная технология регулирования конфликта. R — вовлеченность в работу сотрудников отдела, быстрое выполнение задач по закупкам.

6. В проекте преобладал творческий подход со стороны Кравцовой М.В., проявлявшийся в проектировке и разработке программного продукта в среде Microsoft Access — реляционная система управления базами данных для оценки эффективности госзакупок, включая функционал, интерфейс и дизайн программы. Оценка эффективности осуществляется на основе авторской адаптивной методики, разработанной Кравцовой М.В. Разработанная адаптированная методика включает оценку экономической и операционной эффективности закупок (рисунок 4-5).

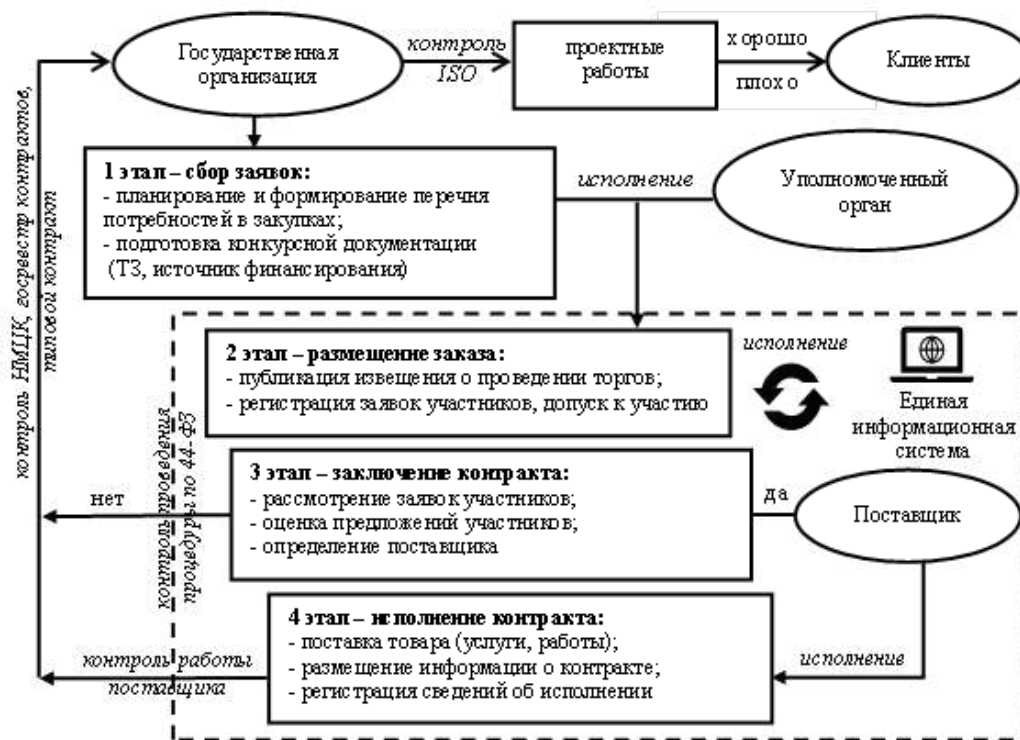


Рисунок 3 — Оптимальная стратегия осуществления госзакупок государственными социальными организациями в контрактной системе: ресурсообеспечение этапов проекта (составлено автором)

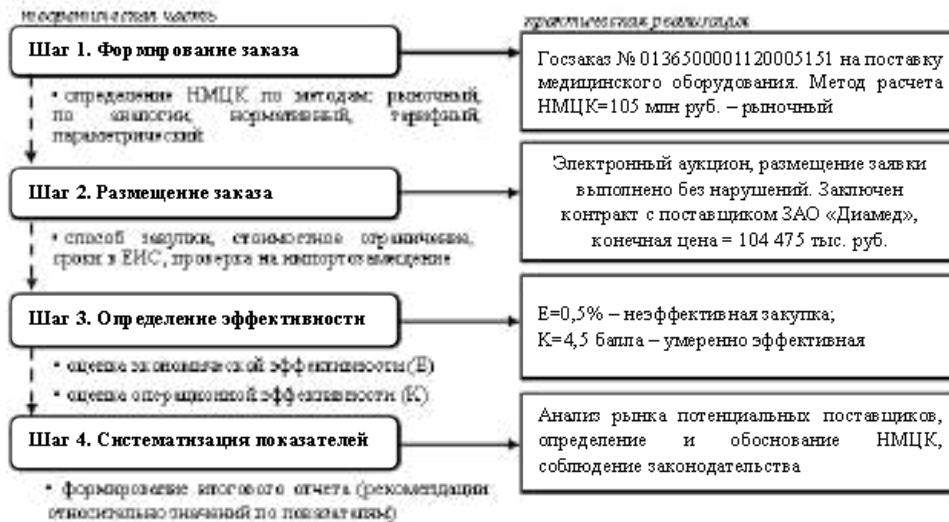


Рисунок 4 — Алгоритм адаптированной методики оценки эффективности госзакупок: на примере закупки оборудования для нужд Тверской ОКБ (составлено автором)

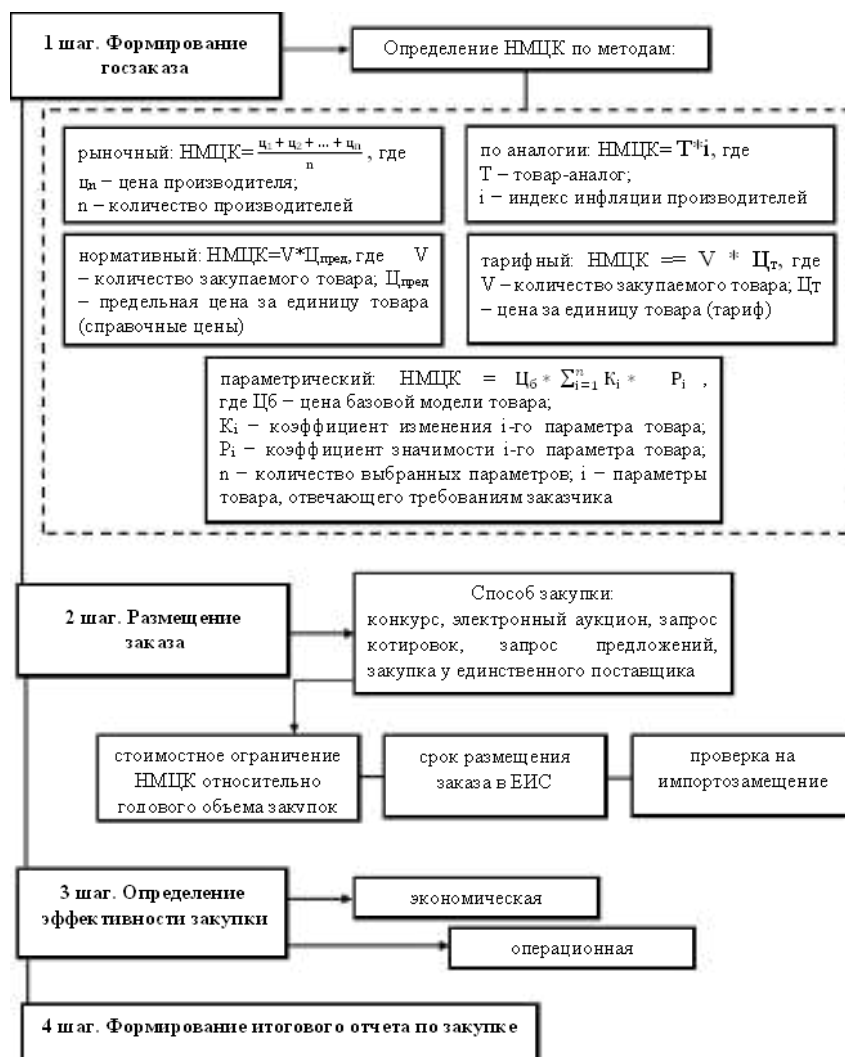


Рисунок 5 — Алгоритм авторской методики оценки эффективности государственных закупок по виду «медицинское оборудование» (составлено автором)

Оценка операционной эффективности госзакупки (К) рассчитывается по формуле, балл:
 $K = 0,2 \cdot K1 + 0,2 \cdot K2 + 0,2 \cdot K3 + 0,05 \cdot K4 + 0,05 \cdot K5 + 0,2 \cdot K6 + 0,1 \cdot K7(1)$

где K1 — соблюдение законодательства заказчиком, K2 — выполнение планов-графиков при размещении заказа, K3 — дисциплина исполнения контрактных обязательств заказчика перед поставщиком, K4 — стимулирование инноваций, K5 — квалификация членов комиссии по размещению заказа, K6 — обоснованность определения НМЦК, K7 — конкурентность закупки.

Результат оценки К определяется в соответствии с предложенной балльной шкалой эффективности (K=5 баллов — эффективная закупка по проекту, $4,3 \leq K < 5$ — умеренно эффективная, $3,5 \leq K < 4,3$ — неэффективная, $K < 3,5$ — неудовлетворительная).

Отличительной особенностью программного продукта от существующих систем является возможность заказчика определять эффективность госзакупки до начала проведения торгов (прогнозное значение) и после заключения контракта (фактическое значение), получать достоверную информацию из отчета по закупкам (с учетом измерения количественных и качественных критериев по авторской методике) и иметь объективные основания для принятия взвешенных решений в области управления контрактами с учётом автоматически сгенерированных рекомендаций в программе. Вместе с тем проблему по заключению неэффективных госзакупок отделом контрактной службы было предложено решить Кравцовой М.В. при помощи ввода в работу автоматизированной информационной системы по закупкам. В ходе проектного управления выполнялось описание собственных решений и инициатив, которые обеспечили реализацию проекта в рамках запланированных ограничений и параметров эффективности.

ИНСТРУМЕНТЫ И ПРАКТИКИ ПРОЕКТА

1. Кравцовой М.В. применялось проектно-ориентированное управление, классические и гибкие методы, что является центральной концепцией для больницы, на базе которой реализовывался проект. Использовался метод латерального мышления, дизайн-мышление, ТРИЗ, JTBD, ТОС, CRAFT. Сетевой моделью ОТМ была определена последовательность и технология выполнения работ (рисунок 6). Также применялись process-based project management, critical path method, critical chain project management, integrated project management — методы, принципы и инструменты которых подходят для управления проектом в условиях цифровой трансформации. Ключевые фазы проекта: концепция, разработка, реализация и завершение. Составлен календарный план на весь жизненный цикл проекта. При этом совершенствовалась компетентность команды на протяжении всего жизненного цикла, регулярно анализировалась эффективность работ и при необходимости предпринимались корректирующие действия.



Рисунок 6 — Сетевая диаграмма логической взаимосвязи выполнения проектных работ в узлах

При формировании и поддержании организационной структуры проекта применялись подходящие принципы и методы управления. На этапе формирования — учет представлений о миссии и целях проекта, создание и осознание норм и правил внутри командной работы, формирование имиджа проекта, определение рабочего процесса и коммуникаций в проекте, документирование; на этапе поддержания — акцентация элементов культуры со стороны руководства, моделирование ролей и статусов в команде, обучение для развития командных навыков работы, реакция руководства на конфликты и кризисы в проекте.

2. Для идентификации, анализа, планирования и осуществления действий, направленных на управление ожиданиями и вовлеченностью заинтересованных сторон, были использованы: реестр заинтересованных сторон, который ведет больница, проведен анализ по шкале влияния и интересов (разделение по группам на удовлетворять, активно управлять, держать в курсе дел или наблюдать), составлялась матрица отслеживания требований, велся журнал вопросов и проблем, метод силы прогресса. Кейс: S — переговоры по запуску проекта в регионе на базе больницы с Министром здравоохранения Тверской области, являющегося главным стейкхолдером проекта. T — вовлечь Министра в реализацию проекта и выстроить дальнейшее взаимодействие по работам. A — классификация заинтересованных сторон в Министерстве для определения влияния и характера влияния (враги, друзья, злобствующие или сочувствующие), использование способа вовлечения Министра как проактивность с предугадыванием желаний. R — Получено вовлечение Министра в проект и его организационно-правовая поддержка на уровне органа государственной власти.
3. Для определения продуктов, результатов и границ управления, структурирования работ и поддержания конфигурации содержания проекта применялись соответствующие инструменты. Разработан устав, который определяет границы проекта и применен метод PERT, дерево текущей реальности по продукту, а также система оценки проекта, включающая значения целевых показателей. Структурная декомпозиция продукта определялась методом Product Breakdown Structure, проводилась приоритизация задач и метод компаса фреймов. По итогу проанализированы результаты проекта, где выявлены возможности его дальнейшего развития и поддержки.
4. Для определения последовательности, оптимизации, отслеживания и контроля реализации работ выбранные подходы благотворно повлияли на грамотное планирование проектных работ и на эффективное выполнение задач в срок. Составлялась диаграмма Ганта для формирования расписания и календарного плана, отслеживались промежуточные результаты проекта по контрольным точкам. Основным направлением являлось проведение контроля качества работ, проводя проверку сравнения фактических результатов проекта со спецификациями и требованиями, анализ и мониторинг соответствия результатов (план=факт) и предоставление отчетности. В отдельных случаях применялся метод по вехам при контроле разных частей одной задачи (на этапе тестирования программного продукта и устранения недочетов при работе).
5. Для идентификации, оценки, планирования и реализации мер реагирования, контроля возникновения непредвиденных ситуаций применялся метод компьютерного моделирования для определения прогнозных значений и выбора оптимального варианта в программе StataMP, а также метод экспертной оценки рисков, сравнение текущих показателей по закупкам со сводным планом, в отдельных случаях причинно-следственная диаграмма Исикавы для графического отображения взаимосвязи между решаемой проблемой и причинами ее возникновения и метод дерева решений. Кейс: S — Составление закупочной документации, основываясь на расчетных

показателях программного продукта. Т — Определить максимальную начальную цену контракта (НМЦК) и правильно ее обосновать, чтобы торги состоялись. А — При помощи модели прогнозных значений в программе StataMP была определена оптимальная НМЦК, составлена матрица рисков по методам расчета цены, где выбрана стратегия минимизации риска. R — закупка была проведена на конкурентных торгах с участниками 3 потенциальных поставщиков. Таким образом, в программный продукт был заложен метод расчета НМЦК по аналогии, что минимизирует риск получения несостоявшейся закупки на торгах.

6. Цифровая культура управления проектом выражалась в применении профессиональных методов и инструментов в повседневной операционной деятельности сотрудников больницы, цифровых сервисов и технологий для полного и своевременного получения результатов и достижения целей проекта: программ MS Project, Bitrix24, Microsoft Access, PowerPoint, Excel, WhatsApp.
7. Участие в проекте повысило мою компетентность на теоретическом уровне владения методами и инструментами управления проектами, а также способность их применять на практике. Как руководитель рабочей группы «Цифровая трансформация в здравоохранении» и член экспертного совета по развитию цифровой экономики, технологий и инноваций Молодежного Парламента при Государственной Думе ФС РФ VII созыва получила опыт в процессе подготовки и выполнении заданий на каждом этапе конкурса, появились новые идеи для запуска проектов в сфере здравоохранения.
8. В ходе реализации проекта был применен agile-метод, где человеческие ресурсы имели высокий приоритет при обсуждении идей, тестировании программного продукта и дальнейшего его применения при оценке госзакупок. Работающий программный продукт был важнее документации, акцентировалось внимание на непрерывное сотрудничество с заказчиком, так как первоначальные условия контракты изменялись. Проектная команда была настроена к изменениям, что направлено на достижение цели проекта. Проект реализован на базе государственного медицинского учреждения, что не имеет аналогов и вызывает сложности в приведении аналогичных успешных подходов в отечественной практике управления проектами в больницах.

Управление иными областями проекта осуществлялось с использованием авторской адаптивной модели управления программами и проектами в государственных учреждениях, разработанной Кравцовой М.В. в работе над кандидатской диссертации на степень кандидата экономических наук на кафедре управления проектом Государственного университета управления.

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОЕКТА «ПРОГРАММНЫЙ ПРОДУКТ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК»

1. S.E. Kozlov, M.V. Kravtsova (2019). Qualitative medicine: the experience of Tver Regional Clinical Hospital. Health Care of the Russian Federation, no. 63(3), pp. 129-139. doi: 10.18821/0044-197X-2019-63-3-129-139 — 1,3 п.л. (авт. — 0,8 п.л.).
2. Кравцова М.В. Государственные закупки здравоохранения: роль поставщиков в работе больниц / М.В. Кравцова // Вестник Московского университета. Серия 6. Экономика. — 2020. — № 4. — С. 109-131. — 1,3 п.л. (авт. — 1,3 п.л.).
3. Кравцова М.В. Гибкие методы управления национальными проектами в условиях цифровой трансформации: кейс в здравоохранении / М.В. Кравцова, Н.П. Санина,

-
- С.Е. Козлов // Информационно-экономические аспекты стандартизации и технического регулирования. — 2021. — № 2(60). — С. 175-183. — 0,8 п.л. (авт. — 0,6 п.л.).
4. Кравцова М.В. Качество государственных медицинских закупок в конкурентных процедурах / М.В. Кравцова // Регион: экономика и социология. — 2021. — № 2(110). — С. 53-77. — 1,1 п.л. (авт. — 1,1 п.л.).
 5. Кравцова М.В. Управление инновационными проектами: способ повышения конкурентоспособности государственных учреждений на рынке оказания услуг в области здравоохранения / М.В. Кравцова // Экономика и предпринимательство. — 2021. — № 6. — С. 865-870. — 0,7 п.л. (авт. — 0,7 п.л.).
 6. Кравцова М.В. Управление реализацией программ и проектов в цифровой экосистеме / М.В. Кравцова // Экономика, предпринимательство и право. — 2022. — Том 12. — № 1. — С. 47-62. — 0,9 п.л. (авт. — 0,9 п.л.).
 7. Kravtsova M. The Role of Customers in Public Procurement and the Quality of Services: The Case of Moscow Hospitals / M. Kravtsova // The 7th International GSOM Emerging Markets Conference 2020, public sector issues, Graduate School of Management. — St. Petersburg. — 2020. — pp. 348-355. — 0,5 п.л. (авт. — 0,5 п.л.).
 8. Кравцова М.В. Роль заказчиков в госзакупках и качество услуг: пример больниц г. Москвы» / М.В. Кравцова // IV Российский экономический конгресс: конференция молодых ученых, Новая Экономическая Ассоциация. — Том XXIII. — 2020. — С. 132-149. — 1 п.л. (авт. — 1 п.л.).
 9. Кравцова М.В. Оказание качественной медицинской помощи в Тверской областной клинической больнице / М.В. Кравцова, С.Е. Козлов // XXI Апрельской международной научной конференции по проблемам развития экономики и общества. Секция: Экономика и управление здравоохранением, НИУ ВШЭ. — Москва. — 2020. — С.26-33. — 0,5 п.л. (авт. — 0,4 п.л.).
 10. Kravtsova M. «Features of the health procurement system of the Russian Federation» / M. Kravtsova // XII Specialized conference: «International scientific survey of problems of economics, finance and management». — Boston, Massachusetts printed in the United States of America. — 2019. — С.36-49. — 0,6 п.л. (авт. — 0,6 п.л.).

РАЗРАБОТКА ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ГИПНОТЕРАПИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА «ATARAXIA.GUT»

Организация: НИУ Итмо, Военно-Медицинская Академия, — Elisava School of Design and Engineering of Barcelona

**Проектная команда: Маркин К.В., Темный А.В., Питковский Д.Д., Носов А.В.,
Хрыкин И.К., Прахеева Я.В.**

ВВЕДЕНИЕ

Согласно Римским критериям IV пересмотра синдром раздраженного кишечника (СРК) определяется как функциональное заболевание, которое характеризуется, прежде всего, рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере, 1 раз в неделю и связанной с дефекацией или изменением частоты/формы стула [1]. Наряду с выявленной генетической предрасположенностью [2] в формировании заболевания важную роль играют дистресс [3] и нарушение функционирования оси «мозг-кишечник» [4], приводящие к висцеральной гиперчувствительности и изменению моторики кишки [5]. В целом СРК отмечается примерно у 7-12% населения, однако, лишь четверть из них обращается за помощью к специалисту [6]. Более того, около 5-10% пациентов страдает фармакорезистентными формами СРК [7], а 20-35% пациентов требуют коррекции эмоционального и психического статуса [8], что в совокупности определяет высокую актуальность рассматриваемой темы.

Применение психотерапии помимо основного эффекта коррекции психоэмоционального состояния может способствовать снижению выраженности боли, снижению висцеральной гиперчувствительности и нормализации моторики кишки [9]. Одним из методов психотерапии СРК является кишечно-ориентированная гипнотерапия, в основе которой лежит использование Северо-Каролинского [10] или Манчестерского [11] протоколов [12]. На сегодняшний день кишечно-ориентированная гипнотерапия, протоколы которой используются в нашем приложении, входит в клинические рекомендации Российского [6], Американского [13], Европейского [14] и Британского [15] профессиональных гастроэнтерологических обществ как метод психологической терапии на всех этапах лечения СРК, а в особенности при наличии фармакорезистентных форм. Более того, имеются данные крупных систематических обзоров, которые свидетельствуют об эффективности применения гипнотерапии при синдроме раздраженного кишечника [16-19]. Проведенный нашей командой систематический обзор с мета-анализом подтвердил эффективность рассматриваемого метода [20].

Учитывая довольно высокий процент людей, страдающих СРК, возникает необходимость оказания им полноценной эффективной помощи. Однако, высокая стоимость консультаций, курса психотерапии и относительная эффективность фармакологических препаратов обуславливает низкую обращаемость пациентов за помощью (15-30% по разным данным от всех пациентов обращаются за медицинской помощью). Помимо этого, течение СРК предполагает длительное наблюдение у специалиста, что дополнительно повышает загруженность профильных медицинских учреждений. Существенным преимуществом гипнотерапии в сложившихся условиях является возможность ее проведения в формате аутогенных тренировок с сохранением высокой эффективности и расширением возможной аудитории без затраты временных и человеческих ресурсов на удаленном доступе.

Исследования показывают, что эффективность аутогенных тренировок и самогипноза не уступает сессиям с гипнотерапевтом, однако требует большей концентрации и вовлеченности [21]. Кроме того, в ходе проведения аутогенных тренировок изменяется активность тех же структур головного мозга, что и при гипнозе [22]. В случае проведения гипнотерапии с помощью Skype-сессий или телефонных звонков была показана не уступающая очным сессиям эффективность [23,24]. В то же время были оценены и эффективность аутогенных тренировок, результатом которых были редукция симптоматики как минимум на 50%, улучшение качества жизни и снижение тревожности у пациентов с СРК [25-27]. И наконец, имеющиеся и запускающиеся зарубежные аналоги приводят данные об эффективности проведенных аутогенных тренировок с помощью мобильных приложений у пациентов с СРК [28,29].

На сегодня, на российском рынке не существует приложений для пациентов с СРК, а индивидуальная кишечно-ориентированная гипнотерапия используется редко, несмотря на высокую эффективность.

ГЛАВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

Создание приложения для аутогенных тренировок на основе протокола кишечно-ориентированной гипнотерапии, направленных на редукцию гастроинтестинальной симптоматики, повышение качества жизни и улучшение осведомленности о заболевании у пациентов с синдромом раздраженного кишечника.

Задачи:

1. Разработка и создание комплекса аутогенных тренировок на основе протоколов кишечно-ориентированной терапии с доказанной эффективностью;
2. Формирование батареи тестов для уточнения диагностических критериев СРК и отслеживания динамики выраженности симптоматики СРК, качества жизни и сопутствующей симптоматики на основе рекомендаций российского и международного обществ гастроэнтерологов;
3. Создание базы теоретического материала для просвещения, образования, доказательства эффективности, повышения приверженности к здоровому образу жизни пациентов с СРК;
4. Разработка серверной и клиентской части мобильного приложения с реализацией в нём задач 1-3;
5. Распространение приложения в медицинских учреждениях и среди населения;

Для достижения поставленных задач нами была сформирована мультидисциплинарная команда (научно-медицинская, программно-инженерная, дизайн и маркетинг) из молодых специалистов с возможностью привлечения консультирующих специалистов в виде врачей гастроэнтерологов, психиатров и психотерапевтов с кандидатскими и докторскими степенями по медицинским наукам, а также ведущих специалистов образовательных программ университета ИТМО факультета программной инженерии и компьютерной техники. В рамках организации работы команды на начальных этапах реализации идеи был получен грант в конкурсе «Студенческий стартап» (Договор No 332ГССС15-Б/78503).

ОЖИДАЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

Разрабатываемое приложение представляет собой полноценный комплекс терапии для пациентов с синдромом раздраженного кишечника, базирующийся на принципах доказа-

тельной медицины. Функциональную составляющую приложения можно разделить на два основных модуля: скринингово-диагностический и терапевтический.

1. Скринингово-диагностический модуль будет представлять из себя набор тестов для скрининговой оценки и уточнения диагноза «Синдром раздраженного кишечника» [K58] или «Другое функциональное кишечное нарушение» [K59] в соответствии с клиническими рекомендациями международного и российского обществ гастроэнтерологов. Батарея тестов: IBS-SSS (оценка выраженности симптомов СРК), IBS-QoL (оценка уровня качества жизни у пациентов с СРК), HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии) будет предложена к заполнению пользователям на входе в приложение, через 4 недели терапии, по окончании терапии (через 8 недель). Полученные результаты будут определять индивидуальный набор терапевтических инструментов в соответствии с диагностическими особенностями. Кроме того, будет отслеживаться динамика эффективности проводимой терапии, отражаемая у пользователя и медицинского работника.
2. В основе терапевтического модуля — адаптированная интеграционная версия Манчестерского [12] и Северо-Каролинского [10] протоколов кишечно-ориентированной гипнотерапии и классических отечественных подходов к лечению СРК с внедрением релаксационных техник и дыхательных упражнений в итоговый протокол. Помимо ежедневного прослушивания аутогенных тренировок в формате аудиозаписей пользователям будет предложена к ознакомлению подробная информация об этиопатогенетических и терапевтических принципах их расстройств, базирующаяся на последних данных клинических рекомендаций и статей высокорейтинговых научных периодических изданий.

Реализуемый вариант мобильного приложения может быть рассмотрен как:

- как дополнительный инструмент в арсенале врачей для терапии СРК;
- самостоятельный метод терапии СРК для пациентов.

Предлагаемый системный подход в рамках разрабатываемого приложения имеет следующие плюсы при использовании

1. Медицинской организацией:

- внедрение высокотехнологичного метода терапии с доказанной эффективностью с минимальными затратами;
- снижение загруженности специалистов в штате организации

2. Специалистом:

- - наличие высокоэффективного инструмента для лечения пациентов с СРК;
- - мониторинг состояния здоровья пациента в удобном электронном формате с возможностью регистрации результатов обследования, дополнительных данных и контакта с пациентом.

3. Пациентом:

- актуализация диагноза;
- динамика терапевтического эффекта;
- обучение, просвещение и повышение приверженности к здоровому образу жизни;
- терапевтический метод с доказанной высокой эффективностью в условиях удаленного доступа без необходимости посещать специалиста;
- дружественный интерфейс и низкая стоимость.

Техническая часть приложения: продукт представляет собой приложение на смартфон, реализованное на React Native. Серверная часть представляет собой приложение на Django, реализуемое REST API для работы клиентской части приложения. В качестве базы данных используется MySQL.

Серверная архитектура разворачивается на виртуальном выделенном сервере, настроенном для реализации следующих задач:

1. Работа виртуальной машины с Django приложением;
2. Работа виртуальной машины с базой данных;
3. Функционирование системы резервного копирования. Для обеспечения лучшей сохранности данных арендовано S3 хранилище у независимого провайдера.

РЕАЛИЗАЦИОННЫЕ ПЛАНЫ

- выпуск и тестирование альфа-версии приложения планируется на февраль-июль 2023 года;
- в ходе тестирования будет проведено продольное многоцентровое проспективное исследование оценки эффективности разработанных техник медицинского внушения на основе клинических и нейровизуализационных данных (фМРТ). Протокол данного исследования был представлен в виде доклада на 34-м конгрессе Европейского Колледжа Нейропсихофармакологии (ECNP), 1-4 октября, Лиссабон, Португалия.

<https://www.ecnp.eu/about-ecnp/history/past-ecnp-meetings/past-congresses/lisbon2021/Programme#!abstractdetails/0000456550>;

- на сегодня имеются письма заинтересованности от нескольких государственных и частных медицинских организаций, занимающихся лечением пациентов гастроэнтерологического профиля, в особенности функциональных нарушений. На базе данных центров планируется проведение тестирования альфа-версии и последующий запуск приложения.
- реализация итоговой версии приложения запланирована на август-сентябрь 2023 г. посредством заинтересованных клиник. Данный формат первичной реализации предполагает рекомендацию приложения врачом пациентам с установленным диагнозом СРК. Он выбран с целью исключения пациентов с иной гастроэнтерологической патологией и недопущением недообследования пациента или самолечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разрабатываемое приложение представляет собой уникальный инструмент, который позволяет реализовать достижения и преимущества доказательной медицины в практической сфере для любого нуждающегося русскоговорящего пациента с СРК без дополнительных временных и материальных затрат.

Последующая реализация приложения предполагает возможность его использования на базах государственных и частных медицинских учреждений, а также в частном порядке.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Hellstrom PM, Benno P. The Rome IV: Irritable bowel syndrome — A functional disorder. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019 Aug;40-41:101634.
2. Makker J, Chilimuri S, Bella JN. Genetic epidemiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2015 Oct 28;21(40):11353-61.
3. Маев ИВ, Бордин ДС, Еремина ЕЮ, Ильчишина ТА, Кайбышев ВО, Осипенко МФ, и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии,

- патогенеза и лечения (обзор). Экспериментальная И Клиническая Гастроэнтерология. 2018;(10 (158)):68-73.
4. Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. The influence of the brain-gut axis in inflammatory bowel disease and possible implications for treatment. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;4(8):632-42.
 5. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Mar 24;2:16014.
 6. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Баранская ЕК, Белоусова ЕА, Бениашвили АГ, Васильев СВ, и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский Журнал Гастроэнтерологии Гепатологии Колопроктологии*. 2017;27(5):76-93.
 7. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015 Mar 3;313(9):949-58.
 8. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Jul;50(2):132-43.
 9. Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2020 Aug;69(8):1441-51.
 10. Palsson OS. Standardized hypnosis treatment for irritable bowel syndrome: the North Carolina protocol. *Int J Clin Exp Hypn*. 2006 Jan;54(1):51-64.
 11. Whorwell PJ. Effective management of irritable bowel syndrome--the Manchester Model. *Int J Clin Exp Hypn*. 2006 Jan;54(1):21-6.
 12. Gonsalkorale WM. Gut-directed hypnotherapy: the Manchester approach for treatment of irritable bowel syndrome. *Int J Clin Exp Hypn*. 2006 Jan;54(1):27-50.
 13. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2021 Jan;116(1):17-44.
 14. Dalrymple J, Bullock I. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008 Mar 8;336(7643):556-8.
 15. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021 Jul 1;70(7):1214-40.
 16. Lee HH, Choi YY, Choi MG. The Efficacy of Hypnotherapy in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014 Apr 30;20(2):152-62.
 17. Schaefer R, Klose P, Moser G, Hauser W. Efficacy, tolerability, and safety of hypnosis in adult irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2014 Jun;76(5):389-98.
 18. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jan;114(1):21-39.
 19. Krouwel M, Farley A, Greenfield S, Ismail T, Jolly K. Systematic review, meta-analysis with subgroup analysis of hypnotherapy for irritable bowel syndrome, effect of intervention characteristics. *Complement Ther Med*. 2021 Mar; 57:102672.

20. Markin KV, Валерьевич МК, Темний AV, Васильевич ТА, Dnov KV, Викторovich ДК. Efficacy of hypnotherapy in the treatment of irritable bowel syndrome. A systematic review with meta-analysis. *Neurol Bull.* 2022 Jul 19; LIV (2):44-55.
21. Myga KA, Kuehn E, Azanon E. Autosuggestion: a cognitive process that empowers your brain? *Exp Brain Res.* 2022 Feb;240(2):381-94.
22. Schlamann M, Naglatzki R, de Greiff A, Forsting M, Gizewski ER. Autogenic training alters cerebral activation patterns in fMRI. *Int J Clin Exp Hypn.* 2010 Oct;58(4):444-56.
23. Krouwel M, Jolly K, Greenfield S. Comparing Skype (video calling) and in-person qualitative interview modes in a study of people with irritable bowel syndrome — an exploratory comparative analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2019 Nov 29;19(1):219.
24. Hasan SS, Pearson JS, Morris J, Whorwell PJ. SKYPE HYPNOTHERAPY FOR IRRITABLE BOWEL SYNDROME: Effectiveness and Comparison with Face-to-Face Treatment. *Int J Clin Exp Hypn.* 2019 Mar;67(1):69-80.
25. Shah K, Ramos-Garcia M, Bhavsar J, Lehrer P. Mind-body treatments of irritable bowel syndrome symptoms: An updated meta-analysis. *Behav Res Ther.* 2020 May; 128:103462.
26. Shinozaki M, Kanazawa M, Kano M, Endo Y, Nakaya N, Hongo M, et al. Effect of autogenic training on general improvement in patients with irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2010 Sep;35(3):189-98.
27. Palsson OS, Turner MJ, Whitehead WE. Hypnosis home treatment for irritable bowel syndrome: a pilot study. *Int J Clin Exp Hypn.* 2006 Jan;54(1):85-99.
28. Hunt M, Miguez S, Dukas B, Onwude O, White S. Efficacy of Zemedy, a Mobile Digital Therapeutic for the Self-management of Irritable Bowel Syndrome: Crossover Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2021;9(5):e26152. Published 2021 May 20.
29. metaMe Health. The Efficacy and Safety of IBS Digital Behavioral Treatment Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Apr [cited 2022 Oct 30]. Report No.: results/NCT04133519. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04133519>

ПРОЕКТ «ПРОГРАММНО-АППАРАТНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИНУКЛЕАРНОГО ФАКТОРА»

Организация: ООО «РЕВМОЦЕНТР»

**Проектная команда: Новиков А.А.¹, Болотникова В.Д., Александрова Е.Н.,
Картушина И.А., Мирошин С.В.**

1. Ведущий научный сотрудник

ВВЕДЕНИЕ

Оценка современного состояния решаемой научно-технической проблемы

Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) — гетерогенная группа иммуновоспалительных болезней человека, включающая: ревматоидный артрит, системную красную волчанку, системную склеродермию, синдром Шегрена, идиопатические воспалительные миопатии (полимиозит; дерматомиозит), антифосфолипидный синдром (и системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Актуальность проблемы САРЗ для современной медицины определяется их высокой распространенностью, трудностью ранней диагностики, быстрой инвалидизацией больных и неблагоприятным жизненным прогнозом.

Ключевыми лабораторными биомаркерами САРЗ являются антинуклеарные антитела (АНА) — гетерогенная группа аутоантител, направленных к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы. АНА также могут служить диагностическими и классификационными критериями при многих САРЗ.

«Золотым стандартом» и первичным скрининговым методом определения содержания АНА в сыворотке крови является непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием в качестве субстрата клеток линии НEr-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека) (НРИФ-НEr-2). Применение стандартизованных НEr-2-клеток позволяет существенно повысить чувствительность метода и достоверно описать различные типы свечения ядра. При тестировании АНА методом НРИФ их обозначают как антинуклеарный фактор (АНФ). Высокая клиническая информативность НРИФ-НEr-2, связана с возможностью обнаружить большое количество АНА, ассоциированных с различным САРЗ. Причем возможно выявление антител не только к компонентам клеточного ядра, но и к цитоплазматическим антигенам. Интерпретируют результаты теста с учетом титра антител и обнаруженных паттернов иммунофлюоресценции. Титр отражает сывороточный уровень АНА, что имеет важное значение в клинической практике, так как положительный результат теста является диагностическим критерием для большинства САРЗ. При этом, определение АНФ обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, что важно учитывать при выявлении положительных результатов с низким титром, которые могут не иметь клинического значения. Общепринятый диагностически значимый титр АНФ составляет более 1:160. Низкопозитивными считаются значения 1:160 — 1:320, умеренно-позитивными — 1:640 и высокопозитивными — 1:1280 и больше.

Вместе с тем рутинная техника флюоресцентной микроскопии имеет ряд ограничений, к которым относятся методические различия (тип микроскопа, используемые тест-системы и реагенты, время инкубации и др.), субъективная характеристика титра и типа свечения

АНФ, необходимость длительного обучения персонала, отсутствие квалифицированной экспертной оценки результатов исследования, что приводит к значительной внутри- и межлабораторной вариабельности полученных данных. В связи с этим, в последние годы возрастает количество исследований, посвященных разработке автоматизированных цифровых платформ, способных получать и анализировать результаты определения АНА.

АКТУАЛЬНОСТЬ

На данный момент существует ряд анализаторов, позволяющих определять основные типы и интенсивность свечения АНА при НРИФ-HEp-2. Автоматизированные системы демонстрируют хорошую воспроизводимость и чувствительность в сравнении с ручными методами. Однако нерешенным остается вопрос создания алгоритмов точного определения клеточных паттернов, так как существующие программы обработки изображений АНФ сталкиваются со сложностями при дифференцировке смешанных и редких типов свечения АНА, что делает крайне актуальным усовершенствование имеющейся стратегии автоматического определения АНФ для повышения точности скрининга САРЗ и создания баз данных цифровых изображений типов свечения с установленным диагностическим значением.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Предполагается, что создание первого отечественного программно-аппаратного комплекса (ПАК) для оцифровки микроскопических изображений НРИФ-HEp-2 и формирование единой базы данных с возможностью автоматической классификации образцов по типам свечения и титру аутоантител значительно повысит качество оценки результатов определения АНФ и позволит стандартизировать лабораторный скрининг САРЗ в России. Единая база данных, включающая в себя оцифрованные и классифицированные изображения АНФ, может быть использована при разработке новых подходов в лабораторной диагностике САРЗ.

ЦЕЛЬ

Создать ПАК, позволяющий повысить диагностическую точность определения АНФ по сравнению с рутинно применяющимися ручными методами.

ЗАДАЧИ

1. Создание комплекса «микроскоп — цифровая камера — компьютер», способного визуализировать и фиксировать клеточные изображения, полученные методом НРИФ-HEp-2.
2. Разработка программного обеспечения для оцифровки, распознавания и архивирования изображений АНФ.

ГЛАВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

Одним из основных направлений в развитии лабораторной диагностики САРЗ является стандартизация диагностических мероприятий и усовершенствование уже существующих протоколов скрининга. Здесь можно отметить не только разработку диагностических наборов, используемых для тестирования, но и принципиальное изменение подхода диагности-

ки в сторону цифровых и компьютерных технологий. До недавнего времени в определении АНФ в основном использовался ручной микроскопический метод просмотра специалистами лабораторий. Это занимает значительное время и требует в достаточной степени квалифицированного персонала. Использование различных тест-систем для проведения скрининга НРИФ на Нер-2 клетках показывает значительные межлабораторные расхождения получаемых результатов. Такие различия могут быть обусловлены не только качеством клеток, используемых в качестве субстрата, но и квалификацией лабораторного персонала, а также различными оптическими характеристиками флуоресцентных микроскопов, используемых на этапе определения результатов. Значительно улучшить качество определения АНФ должен ПАК, способный получать электронные изображения результатов НРИФ, осуществлять обработку результатов с помощью специальных математических алгоритмов с описанием предварительного диагностического результата, а также архивирование цифровых снимков с возможностью последующей ревизии экспертами.

Таким образом, станет возможна гармонизация скрининга САРЗ на общелабораторном уровне с использованием унифицированного оборудования, а также создание центра экспертной оценки результатов определения НРИФ-Нер-2. Это должно привести к повышению клинической информативности скринингового этапа определения АНА, уменьшению необходимости проведения «рефлекс-тестов» и сокращению как времени, так и стоимости лабораторного обследования пациентов с САРЗ.

ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ

- Подбор флуоресцентного микроскопа, цифровой камеры и компьютерного оборудования для получения цифровых снимков АНФ высокого качества.
- Создание архива цифровых изображений АНФ.
- Разработка компьютерного обеспечения, позволяющего получать, оценивать, и архивировать изображения АНФ.

ФОРМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

Технические характеристики флуоресцентного микроскопа

Оптическая система — бесконечная, парфокальное расстояние — 45мм; тубус с наклонном окуляров 30 гр., настройка межзрачкового расстояния 50 — 75мм; тубус, вращаемый на 360 гр;

встроенный светоделитель окуляры / порт камеры = 50% / 50%; широкопольные окуляры увеличением 10х, поле зрения 22мм, с диоптрической настройкой +5 диоптрий; объективы План Ахромат — 4х/0,10, 10х/0,25, 40х/0,65, 100хОИЛ/1,25; револьвер объективов четырехгнездный; механический столик 150 мм x 140 мм, диапазон перемещения 76 мм x 50 мм, держатель для двух стекол, нониусная шкала 0,1 мм.; столик покрыт износостойким и коррозионностойким покрытием; конденсор с настройкой по Келлеру, NA 1,25, со встроенным слотом для темного поля или фазового контраста, имеет настройку по высоте и центровочный механизм; рама микроскопа с фокусирующим механизмом и ходом фокусировки 30 мм, имеет стопорный механизм фокусировки и настройку натяжения хода; точная и грубая фокусировка с делениями на ручке точной фокусировки 0,002 мм.; блок питания микроскопа ~ 100 — 240 В, 50/60 Гц.; осветитель проходящего света с прецизионным 3 Вт светодиодом, непрерывная настройка яркости светодиода; флуоресцентный светодиодный осветитель с непрерывной настройкой яркости свечения и переключателем

режимов работы светлое поле / флуоресценция, средняя длина волны возбуждения — 470 нм.; адаптер для камеры C-mount 1х.

Технические характеристики цифровой фотокамеры

Цветная матрица типа «CMOS SONY IMX305»; глобальный затвор; размер матрицы 1»; разрешение 9 МПикс, размер пикселя 3,45 мкм x 3,45 мкм; максимальное разрешение 4096 x 2160 пикс.; экспозиция 0,1 мсек — 15 сек.

Технические характеристики персонального компьютера

Экран: 15.6” (1920x1080); процессор: Intel Core i7 1065G7 (4x1.30 ГГц) или аналог; оперативная память: 8 ГБ; частота памяти: 2400 МГц; видеокарта: Intel Iris Plus Graphics или аналог; объем видеопамати: SMA; версия ОС: Windows 10.

Архив цифровых изображений

Архив должен содержать не менее 150 деперсонализированных снимков паттернов флуоресценции АНФ, соответствующих 30 типам свечения, описанным в международной номенклатуре ICAP.

Программное обеспечение для получения и обработки изображений АНФ

Основываясь на созданном архиве электронных изображений АНФ, разрабатывается математический алгоритм, способный распознавать основные паттерны свечения АНА, описанные в номенклатуре ICAP. При невозможности правильной классификации типа свечения, программа должна запрашивать оценку полученного результата НРИФ-НЕР-2 у эксперта лаборатории. ПО должно быть совместимо с большинством используемых в настоящее время ОС и иметь интуитивно понятный интерфейс.

Проведение НРИФ-НЕР-2 с использованием ПАК

Определение АНФ проводится путем инкубирования сыворотки пациентов на клеточной линии карциномы человека НЕР-2. Клетки фиксируются в лунках твердой стеклянной подложки, на которые последовательно наносится разведенная сыворотка пациента и, после этапа промывки, вносятся поливалентные козьи или кроличьи антитела к IgG человека, конъюгированные с FITC. Для определения конечного титра антител используется серийное разведение исследуемых сывороток.

Результаты фиксируются видеокамерой и передаются на персональный компьютер, где, после обработки программным обеспечением или оценки экспертом лаборатории, определяется тип и титр свечения АНФ. Изображение архивируется.

Существующий научно-технический задел

- Создан комплекс «микроскоп — цифровая камера — компьютер» (см. приложение 1, рисунок 1), способный визуализировать и фиксировать клеточные изображения, полученные методом НРИФ-НЕР-2 (см. приложение 1, рисунок 2).
- Формируется архив цифровых изображений АНФ.
- Начата разработка компьютерного обеспечения, позволяющего получать, оценивать, и архивировать изображения АНФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание программно-аппаратного комплекса для оцифровки изображений АНА, полученных методом НРИФ, позволит решить такие вопросы стандартизации определения АНФ, как: технологические различия при проведении определения АНФ, субъективная оценка результатов исследования и отсутствие квалифицированной экспертной оценки.

Решение этих проблем становится особенно важным в связи с ростом числа клинико-диагностических лабораторий, выполняющих данный тест и увеличением количества исследований АНФ, назначаемых не только ревматологами, но и врачами других специаль-

ностей — терапевтами, дерматологами, нефрологами, онкологами, кардиологами, неврологами, гастроэнтерологами, отоларингологами, офтальмологами, гематологами, гинекологами.

К настоящему моменту решена первая задача проекта — создан комплекс «микроскоп — цифровая камера — компьютер», способный визуализировать и фиксировать изображения АНФ в высоком качестве.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Meroni et al. Automated tests of ANA immunofluorescence as throughput autoantibody detection technology: strength and limitations. BMC Medicine 2014, 12:38 <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/38>
2. Cinquanta L., Bizzaro N., Pesce G. (2021) Standardization and Quality Assessment Under the Perspective of Automated Computer-Assisted HEp-2 Immunofluorescence Assay Systems. Front. Immunol. 12:638863. doi: 10.3389/fimmu.2021.638863
3. Pisetsky David S., Lipsky Peter E. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus © Springer Nature Limited 2020 Nature reviews | Rheumatology <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0480-7>
4. Saimunur Rahman, Lei Wang, Changming Sun, Luping Zhou, Deep Learning Based HEp-2 Image Classification: A Comprehensive Review, Medical Image Analysis (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.media.2020.101764>
5. Pisetsky David S. Antinuclear antibody testing — misunderstood or misbegotten? doi:10.1038/nrrheum.2017.74 Published online 25 May 2017
6. Krati Gupta, Arnav Bhavsar, Anil K. Sao Detecting mitotic cells in HEp-2 images as anomalies via one class classifier Computers in Biology and Medicine 111 (2019) 103328
7. Morris Ling, MD, Mandakolathur Murali, MD Antinuclear Antibody Tests Clin Lab Med 39 (2019) 513-524 <https://doi.org/10.1016/j.cll.2019.07.001> labmed.theclinics.com 0272-2712/19/
8. Hahm Daniel, Anderer Ursula Establishment of HEp-2 Cell Preparation for Automated Analysis of ANA Fluorescence Pattern — International Society for Analytical Cytology — Cytometry Part A 69A:178-181 (2006)
9. Silva MJ, Dellavance A, Baldo DC, Rodrigues SH, Grecco M, Prado MS, Agustinelli R and Andrade LEC (2022) Interkit Reproducibility of the Indirect Immunofluorescence Assay on HEp-2 Cells Depends on the Immunofluorescence Reactivity Intensity and Pattern. Front. Immunol. 12:798322. doi: 10.3389/fimmu.2021.798322
10. Ponomarev Gennady V., Kazanov Marat D., Classification of ANA HEp-2 slide images using morphological features of stained patterns, Pattern Recognition Letters (2016), doi: 10.1016/j.patrec.2016.03.010
11. Tebo et al. The antinuclear antibody HEp-2 indirect immunofluorescence assay: a survey of laboratory performance, pattern recognition and interpretation Autoimmun Highlights (2021) 12:4 <https://doi.org/10.1186/s13317-020-00146-w>
12. Dellavance Alessandra, Luis Eduardo Coelho Andrade Detection of Autoantibodies by indirect Immunofluorescence Cytochemistry on Hep-2 Cells Gunnar Houen (ed.), Autoantibodies: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, vol. 1901, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8949-2_3
13. Александрова Е.Н., Верижникова Ж.Г., Новиков А.А., Баранов А.А., Абайтова Н.Е., Лапкина Н.А., Роггенбук З. Д., Насонов Е.Л. Автоматизированный анализ антину-

-
- клеарных антител методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием HEp-2-Клеток — Клиническая лабораторная диагностика. — No 3. — 2015.
14. Damoiseaux J., Andrade L.E.C, Carballo O.G, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective *Ann Rheum Dis* 2019;78:879-889.
 15. А. Н. Coons, Н. J. Creech, R. N. Jones, E. Berliner (нем.)русск., The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by the use of fluorescent antibody, *J. Immunol.* 45, 1942, pp. 159— 170
 16. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М., 2008
 17. МУ 3.2.1173-02 Серологические методы лабораторной диагностики паразитарных заболеваний, 2003
 18. В. Л. Мельников, Н. Н. Митрофанова, Л. В. Мельников Аутоиммунные заболевания: учеб. пособие / — Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. — 68 с.
 19. Инструкция производителя IMMCO Diagnostics, Inc., Indirect immunofluorescence (IF) antibody tests for the detection and quantitation of anti-nuclear antibodies (ANA)

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОСОВОГО ДЫХАНИЯ СТУДЕНТОВ КАК НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ СИСТЕМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ВРАЧ-ПАЦИЕНТ»

Организация: ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Проектная команда: Перепечаев С.С., Сасин А.Н., Танина Е.В., Верле Л.В.

ВВЕДЕНИЕ

На основании статистических данных амбулаторных обращений, по поводу жалоб на ЛОР-органы, нарушение носового дыхания и связанных с ним патологических процессов, составляет не менее 58% от общего количества обращений. Из этой группы не менее 25% показано хирургическое лечение или коррекция анатомических структур.

Пациенты, страдающие заболеваниями, приводящими к нарушению носового дыхания, и сопутствующей патологией, согласно статистическим данным нетрудоспособны более 14 дней в году. Среднестатистический законченный случай стационарного хирургического лечения заболеваний ЛОР-органов, связанных с нарушением носового дыхания, имеет продолжительность 6,7 дней. Средний послеоперационный период составляет 10,6 дней.

Эти данные, убедительно показывают, что нарушение носового дыхания и связанные с ним патологические состояния имеют высокую социально-экономическую нагрузку на общество. Особое внимание следует уделить тому, что из группы пациентов, объединенных нарушением носового дыхания более 30% это молодые люди от 14 до 24 лет. В данную группу входят как работающие молодые специалисты, так и учащиеся различных учебных заведений. Так же, необходимо обратить внимание на то, что группа заболеваний, приводящих к нарушению носового дыхания и связанных с ним сопутствующих патологий являются критическими критериями при отборе кандидатов для службы в ВС РФ и силовых структурах, включая учебные заведения.

Актуальность проблемы: Исследований, посвященных изучению носового дыхания среди студентов (считающих себя здоровыми) в Волгограде и Волгоградской области нет. В доступной научной литературе данных об аналогичных исследованиях нет. Вместе с тем, носовое дыхание обеспечивает реализацию дыхательной, обонятельной, нейро-рефлекторной, защитной, иммунной, выделительной и других функций организма. При нарушении носового дыхания доказано развитие патологического процесса со стороны сердечно-сосудистой, бронхолегочной систем.

Таким образом актуальность изучения эффективности носового дыхания у молодых людей связана с тем, что нарушение дыхания через нос приводит к:

- нарушению когнитивных возможностей;
- уменьшает степень и длительность работоспособности в течение дня;
- влияет на успеваемость, уменьшает спортивную и личностную активность;
- способствует хронизации острых патологических процессов;
- приводит к достаточно длительной нетрудоспособности в течении года;
- является причиной медицинских противопоказаний для дальнейшей профильной деятельности и образования.

Вышеперечисленные проблемы, в равной мере, относятся и к студентам медицинских вузов. Учеба в медицинском вузе значительно отличается от других профилей образования.

Заболевания, приобретенные или не вылеченные в процессе учебы, могут оказать значительное влияние на дальнейший выбор профессии, ведь работа врача, особенно хирургического профиля требует большой концентрации душевных и физических сил.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить зависимость изменения носового дыхания студентов Волгоградского государственного медицинского университета (ВолгГМУ) от различных факторов, составить «дорожную карту» диагностики и оптимальных методов лечения.

Материалы и методы: Анамнез и сбор данных позволяет сформировать группы по нозологиям, приводящих к нарушению носового дыхания. Наиболее оптимальным, в начальном этапе, является анкетирование. В дальнейшем планируется формирование логических блок-схем, оформленных в виде скриптов. Такой подход позволяет произвести интегрирование на сайт ВолгГМУ и в мобильное приложение по самодиагностике, что безусловно увеличит объем статистических данных и облегчит их обработку. В рамках работы студенческого кружка оториноларингологии было проведено анонимное анкетирование среди студентов ВолгГМУ, в котором приняло участие 536 студентов (405 девушек и 131 юношей). Анкета для проведения анкетирования была составлена самостоятельно. Была взята случайная выборка и проведено слепое исследование. Статистическая обработка результатов с использованием t-критерия Стьюдента проводилась в Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно предварительно проведенному скрининговому анкетному опросу среди студентов ВолгГМУ в октябре 2021 года у 28,9% студентов отметили нарушение носового дыхания. Среди них 24,9% девушек и 41,2% юношей. Молодые люди обоего пола констатировали выраженное неудобство в жизни в связи с затруднением носового дыхания. С этим симптомом они связали чрезмерную утомляемость.

Среди девушек, имеющих проблемы с носовым дыханием, у 31,7% нарушено дыхание через правую половину носа, у 43,6% дыхание страдает через левую половину носа. У 24,7% девушек отмечают затруднение дыхания через обе половины носа.

У юношей преобладает нарушение носового дыхания через правую половину носа (48,1%). У 40,8% отмечено затруднение дыхания через левую половину носа. 11,1% юношей плохо дышат через обе половины носа.

61% девушек утверждают, что дыхание в течение дня не изменяется, 14,8% девушек отмечают ухудшение носового дыхания утром, 1% студенток отмечают ухудшение дыхания в обед, 9,1% — ухудшение дыхания вечером и 14,1% опрошенных девушек — ухудшение дыхания ночью.

В группе юношей 71,8% утверждают, что дыхание в течение дня не меняется, 10,7% опрошенных юношей отмечают ухудшение дыхания утром, 0,8% студентов отмечают ухудшение дыхания в обед, 6,9% — ухудшение дыхания вечером и 9,9% студентов — ухудшение дыхания ночью.

В положении лежа на животе у 62,2% девушек носовое дыхание не изменяется, у 32,4% носовое дыхание ухудшается, у 5,4% отмечается улучшение дыхания.

В положении лежа на животе у 67,9% юношей носовое дыхание не изменяется, у 23,7% носовое дыхание ухудшается, у 8,4% отмечается улучшение дыхания.

В положении лежа на спине 69,9% девушек не отмечают изменения носового дыхания, у 14,8% — носовое дыхание ухудшается и 15,3% девушек отмечают улучшение носового дыхания.

В положении лежа на спине 68,7% юношей не отмечают изменения носового дыхания, у 12,2% — носовое дыхание ухудшается и 19,1% юношей отмечают улучшение носового дыхания.

В положении лежа на боку у 84,2% девушек носовое дыхание не изменяется, у 8,2% носовое дыхание ухудшается, у 7,6% отмечается улучшение дыхания.

В положении лежа на боку у 81,68% юношей носовое дыхание не изменяется, у 12,21% носовое дыхание ухудшается, у 6,11% отмечается улучшение дыхания.

В положении сидя 87,2% девушек не отмечают изменения носового дыхания, у 2,5% — носовое дыхание ухудшается и 10,3% девушек отмечают улучшение носового дыхания.

В положении сидя 81,7% юношей не отмечают изменения носового дыхания, у 5,3% — носовое дыхание ухудшается и 12,98% юношей отмечают улучшение носового дыхания. Результаты исследования также доступны в таблице Приложения №1

ВЫВОДЫ

На начальном этапе подготовки, в ходе анкетирования было выявлено, что около трети всех респондентов имеют нарушение носового дыхания, что отрицательно сказывается на когнитивной функции студентов, их физической активности и качестве жизни в целом.

Более углубленное исследование, в качестве научной работы, с применением инструментальных и лабораторных методов обследования выявит среди студентов группы риска развития органной патологии в перспективе, даст возможность провести лечебные и реабилитационные мероприятия для сохранения здоровья, создаст предпосылки для развития профилактического направления, поможет повысить эффективность обучения будущих врачей и фармацевтов.

Настоящее исследование сформирует предпосылки для создания эффективной программы областного и российского уровня по улучшению здоровья молодежи России. Таким образом, актуальность и научная новизна данного исследования очевидна.

Исследование носового дыхания с помощью анкеты дало толчок к изучению возможностей создания скриптового сценария, выполняемого на доступной платформе. Такой сценарий мог бы использоваться для первичного сбора жалоб пациента и проведение начальной дифференцировки диагноза. В перспективе подобное решение могло бы сократить время приема врача, т.к. пациент мог бы еще по дороге к врачу пройти подобное анкетирование. Задачей же врача стало бы сведение вместе полученных результатов анкетирования и результатов осмотра для постановки диагноза и назначения лечения. Планируется создание платформы формата «врач — пациент». Данная платформа позволила бы взаимодействовать пациенту с врачом в дистанционном формате. Кроме первичного сбора жалоб и анамнеза такая платформа позволит задавать вопросы и получать ответы на них, не посещая самого доктора. Это могут быть вопросы по дозировке назначенных лекарств, коррекция плана лечения, обсуждение плана госпитализации и т.д.

МЕДИЦИНСКИЙ МЕТЕОПРОГНОЗ: АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ПОД КОНТРОЛЕМ

Организация: ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России

Проектная команда: Растокина Т.Н.¹, Унгурияну Т.Н.²

1. Аспирант кафедры гигиены и медицинской экологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»

2. Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гигиены и медицинской экологии СГМУ, проректор по научно-инновационной работе ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

Артериальное давление является одним из ведущих показателей гемодинамики, наиболее часто измеряемым в клинической практике. Высокое артериальное давление является значительной клинической проблемой и проблемой общественного здравоохранения, так как оно напрямую связано с сердечно-сосудистой смертностью [3]. Число взрослых, страдающих гипертонией, увеличилось с 594 миллионов в 1975 году до 1,13 миллиардов в 2015 году в мире [6]. Во всем мире на сердечно-сосудистые заболевания приходится примерно 17 миллионов смертей в год, что составляет почти треть от общего значения смертности. Из них на осложнения гипертензии ежегодно приходится 9,4 миллиона смертей во всем мире [1]. Влияние метеорологических факторов, в том числе температуры атмосферного воздуха и атмосферного давления, на артериальное давление доказано многочисленными исследованиями. На основании данных международного проекта «MONICA» опубликовано исследование по изучению влияния температуры окружающей среды и атмосферного давления на заболеваемость инфарктом миокарда и коронарную смерть, в котором обнаружено повышение этих показателей при уменьшении температуры и атмосферного давления. Во Владикавказе изучалась обращаемость кардиологических больных за скорой медицинской помощью в зависимости от погодных явлений, где выявлено повышение обращаемости в связи обострениями гипертонической болезни параллельно с увеличением показателей атмосферного давления [4]. В швейцарском исследовании выявлена слабая отрицательная корреляция между уровнем систолического артериального давления и атмосферного давления у пациентов, не реагирующих на лечение по поводу гипертонической болезни. Кроме этого, по данным ВОЗ, 35% и 42% общего бремени ишемической болезни сердца и инсульта, соответственно, связаны с факторами окружающей среды, в том числе с погодными факторами и загрязнением воздуха [2].

В условиях, приравненных к Крайнему Северу, это влияние имеет особую важность, так как на данных территориях значения заболеваемости артериальной гипертонией значительно выше, чем аналогичные показатели в более благоприятной климатогеографической среде. Также на Крайнем Севере ярко выражены колебания температуры и атмосферного давления в сочетании с высокой относительной и низкой абсолютной влажностью воздуха, жестким ветровым режимом, резкой фотопериодичностью и выраженным ультрафиолетовым дефицитом, что увеличивает нагрузку на сердечно-сосудистую систему [5]. В настоящее время в свободном доступе не найдено онлайн ресурса для прогноза влияния метеорологических факторов на артериальное давление.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Создание интернет-сайта для прогноза изменения уровня артериального давления в зависимости от изменений метеорологических факторов с целью лучшего контроля артериального давления населением Архангельской области.

Задачи проекта

- 1) прогнозирование изменений уровня артериального давления (АД) в зависимости от изменений погодных условий (температуры окружающего воздуха и атмосферного давления),
- 2) индивидуальные рекомендации участникам по результатам спрогнозированного уровня АД,
- 3) обеспечение участника ознакомительной и поддерживающей информацией по контролю артериального давления.

ОПИСАНИЕ ПРОЕКТА

Проведенные популяционные исследования по эпидемиологии и контролю артериальной гипертензии (АГ) в России продемонстрировали ее высокую распространенность (40,8%, т. е. более 42 млн человек) и низкую эффективность контроля артериального давления. Недостаточный контроль АГ ассоциируется с вероятностью роста числа таких сердечно-сосудистых осложнений, как инсульт, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, определяющих высокую смертность и инвалидизацию населения. Для лучшего контроля артериального давления разрабатывается интернет-сайт, с помощью которого здоровый человек или пациент, страдающий артериальной гипертензией, смогут узнать ожидаемые уровни своего артериального давления в зависимости от изменения температуры окружающей среды и атмосферного давления с учетом пола, возраста, принимаемых лекарственных препаратов, наличия установленного диагноза артериальной гипертензии. Созданный онлайн ресурс может использоваться как на индивидуальном уровне, так и в медицинских организациях Архангельской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для возможности точного прогноза проанализировано 2342 значения артериального давления на основе базы данных проекта «Узнай свое сердце» [7], 5836 измерений температуры атмосферного воздуха и атмосферного давления на уровне станции, расположенной в городе Архангельске в период с ноября 2015 по октябрь 2017 года. Выполнен множественный линейный регрессионный анализ влияния температуры атмосферного воздуха на артериальное давление и атмосферного давления на артериальное давление в трех группах участников: у лиц без артериальной гипертензии, у лиц с ранее диагностированной артериальной гипертензией и не принимающих гипотензивные препараты, а также у лиц с леченой артериальной гипертензией. Получены коэффициенты регрессии для систолического и диастолического артериального давления в трех группах участников в теплый (15 апреля — 14 октября) и холодный (15 октября — 14 апреля) сезон года. На основании полученных 432 коэффициентов регрессии, зная исходные и прогнозируемые через заданное время (9, 12, 24 часа) значения температуры окружающего воздуха и атмосферного давления, существует возможность прогноза изменения артериального давления.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Готовый интернет-сайт запланирован для общего доступа.

Целевая группа: здоровые люди, чувствительные к изменению метеофакторов; пациенты, страдающие артериальной гипертензией; врачи, составляющие план лечения артериальной гипертензии. Так как исследование «Узнай свое сердце» проводилось в городе Архангельск, полученные результаты применимы для территории Архангельской области.

Для получения расчета необходимо:

- Исходные данные для прогноза: географическое положение, пол, возраст, наличие или отсутствие установленного диагноза артериальной гипертензии, принимаемые лекарственные препараты
- Метеорологические данные автоматически импортируются в программу онлайн ресурса с сайта по прогнозу погоды.

В результате расчета пользователь получит прогноз о возможном диапазоне изменений артериального давления и рекомендации по профилактике острых состояний.

НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В настоящее время не существует приложения для персонифицированной оценки влияния погодных факторов на артериальное давление на основе данных регрессионной модели, рассчитанной на основе данных конкретной климатической зоны.

Основные и потенциальные конкуренты и аналоги продуктов: при проведенном поиске в сети Интернет найдено мобильное приложение «Метеоагент». В данном приложении имеется сводка погоды, а также расчет метеочувствительности для пользователя на основании опросника. Использованный расчет не персонифицирован, не оценивает состояние здоровья человека, рассчитан без учета климатических особенностей местности проживания человека и не осуществляет прогноз артериального давления.

Конкурентные преимущества разрабатываемого проекта:

- доступность для населения,
- простота в использовании,
- безопасность,
- высокая точность прогноза, выполненного на основании статистического анализа,
- высокая медицинская эффективность прогноза в плане профилактики обострений артериальной гипертензии.

УРОВЕНЬ ГОТОВНОСТИ ПРОЕКТА

В марте 2022 года получен грант в рамках Конкурса на лучшие проекты молодых ученых по приоритетным направлениям научного и инновационного развития ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) МЗ РФ. В апреле 2022 года заключен договор с компанией разработчиком сайта, ведутся работы по реализации проекта. На данный момент выполнена разработка и согласование дизайна веб-сайта, проектирование архитектуры системы, импортированы коэффициенты регрессии для расчета прогноза артериального давления и вывод результата, интеграция с сервисом погоды, ведется настройка административной панели.

Список основных публикаций коллектива, наиболее близко относящихся к предлагаемому проекту:

1. Растокина Т.Н. Связь между атмосферным давлением и артериальным давлением у взрослого населения в разные сезоны года в Архангельске, Северо-Запад России / Т.Н. Растокина, Т.Н. Унгурияну, А.В. Кудрявцев, С. Кук // Материалы I Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «Сысинские чтения — 2020»: сборник тезисов. Москва, 2020. С. 286 — 289
2. Растокина Т.Н. Влияние температуры атмосферного воздуха на артериальное давление у взрослого населения в условиях, приравненных к Крайнему Северу // Анализ риска здоровью — 2022. Фундаментальные и прикладные аспекты обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2022: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т. / под ред. проф. А.Ю. Поповой, акад. РАН Н.В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2022. С. 314-319
3. Постерный доклад на тему «Атмосферное давление и кровяное давление у взрослых на Русском Севере» на международной конференции «Арктические рубежи» («Arctic Frontiers — 2021»), 1 — 4 февраля 2021 год.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокое артериальное давление является значительной клинической проблемой и проблемой общественного здравоохранения, так как оно напрямую связано с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Целью данного проекта является создание онлайн ресурса по прогнозу артериального давления в зависимости от метеорологических факторов. Будут использованы актуальные данные температуры атмосферного воздуха и артериального давления, коэффициенты множественной линейной регрессии, полученные при оценке влияния данных погодных факторов на артериальное давление с учетом наличия и отсутствия артериальной гипертензии и приема гипотензивных препаратов в городе Архангельске. На настоящий момент аналогов данного научного проекта не существует. Разрабатываемый проект может быть полезен для привлечения внимания населения к необходимости контроля артериального давления, особенно категории пациентов с артериальной гипертензией и низкой приверженностью к терапии, профилактики обострений артериальной гипертензии, вызванных изменениями погодных условий, а также как наглядное научное обоснование влияния изменений метеофакторов на артериальное давление для практических клиницистов и возможное использование его в практике.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Всемирная организация здравоохранения: Глобальное резюме по гипертензии, 2013. (WHO/DCO/WHD/2013.2).
2. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013-2020 годы. 2014. ISBN 978 92 4 450623 3.
3. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):143–228.
4. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Волков Д.А. и др. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации

-
- с различными климатическими характеристиками. Часть 3. Основные результаты исследования 1630 пациентов. Профилактическая медицина. 2015; 6: 78-86. doi: 10.17116/profmed201518678-86.
5. Человек в приполярном регионе Европейского Севера: эколого-физиологические аспекты: монография / Гудков А.Б., Лукманова Н.Б., Раменская Е.Б.; Сев. (Арктич.) федер. ун-т им. М.В. Ломоносова, Сев. гос. мед. ун-т, Сев. отд. Академии полярной медицины экстремальной экологии человека. — Архангельск: ИПЦ САФУ, 2013. — 184 с. ISBN 978-5-261-00840-8.
 6. Causes of Death 2008 [online database]. World Health Organization URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf/ (дата обращения: 12.06.2019).
 7. Cook S, Maljutina S, Kudryavtsev AV et al. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35-69 years from two Russian cities, 2015-18 [version 2; referees: 3 approved] Wellcome Open Research, 2018; 3: 67. (doi: 10.12688/wellcomeopenres.14619.2)

ЦИФРОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ПОДДЕРЖАНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Организация: ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им.В.И.Разумовского Минздрава России

Проектная команда: Родионова Н.П., Акимова О.В.

- 1. Студентка 2 курса факультета Клинической психологии*
- 2. Ассистент кафедры философии, гуманитарных наук и психологии*

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

В Уставе Всемирной Организации Здравоохранения говорится, что «здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов» [4]. Отсюда следует, что одним из важнейших компонентов здоровья является душевное благополучие, которое предполагает не только отсутствие психических расстройств и форм инвалидности, но и наличие состояния психологического благополучия. В этом состоянии человек успешно интегрируется и существует в обществе, реализовывает свой потенциал и противостоит жизненным стрессам. Уровень психического здоровья человека в каждый момент времени определяется многочисленными социальными факторами, которые могут сделать людей уязвимыми перед экзогенными психическими заболеваниями (неврозами, посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) и т.д.). Россия переживает тревожную социальную ситуацию, связанная с «специальной военной операцией» на Украине. В.В. Путин в своём обращении от 21.09.2022 сказал, «Сегодня наши Вооружённые Силы действуют на линии боевого соприкосновения, которая превышает тысячу километров, противостоят не только неонацистским формированиям, а фактически всей военной машине коллективного Запада.» [2]. Политическая ситуация между миром и войной и объявление частичной мобилизации оказывают колоссальное влияние на уровень стресса населения.

Наше подрастающее поколение — важный фактор будущего функционирования и развития страны, который также попадает под влияние всеобщей тревоги. Ситуацию усложняет каждодневный поток огромного количества информации, зачастую негативной. Различные источники получения информации преподносят противоречивую и разрозненную информацию, в которой трудно ориентироваться. Из-за стресса миллионы людей страдают от недомогания, нарушения сна, испытывают усталость, у детей и подростков наблюдаются стрессовые симптомы эмоционального неблагополучия (чрезмерная агрессия, ночные кошмары) [1]. Как пример неумения справиться с накопившимися негативными переживаниями, случаи самоубийств молодых людей, совершенные на фоне частичной мобилизации. В связи с этим людям как никогда стали необходимы программы и инструменты помощи в регуляции своего уровня стресса и возвращения контроля над своим поведением. Для достижения этой цели мы хотим прибегнуть к помощи цифровых технологий.

На сегодняшний день преимуществом цифровых технологий является их возможность в целенаправленном использовании для повышения психологического благополучия пользователей. Наибольшую ценность поддержка онлайн представляет для людей, имеющих ограничения в получении помощи офлайн (финансовые проблемы, место жительства, состояния здоровья и др.) [3].

В настоящее время разрабатывается большое количество продуктов для стабилизации психологического благополучия. Это разнообразные приложения для саморегуляции и возвращения себе контроля за поведением и психологическим состоянием, которые работают за счет последовательного алгоритма поддержки, разговоров с настоящими или искусственными собеседниками, советов, биологической обратной связи и др. Подобные ресурсы будут актуальны для студентов медицинского вуза, ведь такой социальный фактор, как воинская обязанность в ряде других может влиять на психологическое благосостояние студентов медиков.

Стоит сказать, что в Саратовском государственном медицинском университете им. В.И. Разумовского был создан кабинет по психологической помощи для студентов. Однако он не может в полной мере удовлетворить потребности студентов в оказании психологической поддержки, что объясняется в первую очередь невозможностью удовлетворения всего объема потребностей в ней. Это проблему может решить приложение, разработанное специально для студентов медиков, нуждающихся в психологической помощи. Ведь чтобы справиться с негативными эмоциями и стрессом не всегда обязательно прибегать к помощи психолога на консультации, дистанционно можно обучиться навыкам саморегуляции. Для этого в приложении можно будет найти упражнения (например, дыхательные методики, медитации), тесты и много статей, которая поможет лучше понять себя и свои состояния, научиться влиять на настроение, снижать уровень стресса и тревоги. Приложение будет хорошим решением проблемы заочного обращения к квалифицированному специалисту так как, студентам будет значительно проще изложить свои переживания инкогнито. Кроме того, преимуществом приложения станет его доступность и возможность получить консультацию, не выходя из дома, без затраты времени на дорогу.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание цифровой платформы для поддержания психологического здоровья студентов Саратовского государственного медицинского университета им. В.И.Разумовского.

ЗАДАЧА ИССЛЕДОВАНИЯ

На данном этапе — выявить потребность студентов Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского в данном виде помощи.

Объект исследования — потребность студентов Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского в цифровом пространстве, направленном на поддержание психологического здоровья.

Научная новизна исследования заключается в анализе потребностей студентов в цифровых психологических мерах поддержания психического здоровья.

Исследование проводилось на протяжении сентября — октября 2022 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Всего было опрошено 223 студента. Средний возраст составил — $19,02 \pm 0,84$. Распределение респондентов по гендерному признаку — 37 лиц мужского пола, 186 лиц женского пола.

При сборе информации использовался метод анкетирования.

С целью выявления потребностей студентов в цифровых психологических мерах поддержания психического здоровья была разработана анкета. Респондентам были заданы во-

просы, позволяющие оценить потребность в психологической помощи с использованием цифровых технологий.

На рисунке 1 представлены ответы респондентов на вопрос «Испытываете ли Вы тревогу или страх в связи со сложившейся ситуацией?».

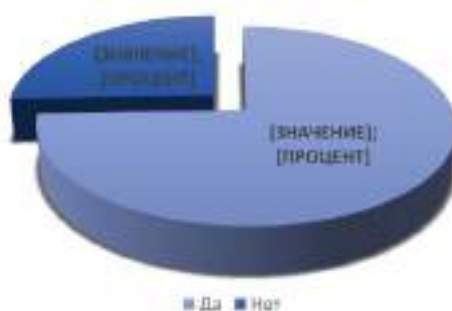


Рисунок 1 — Уровень тревоги студентов СГМУ им. В.И. Разумовского, N=223, абс. ч. (%)

Из представленных на диаграмме данных мы видим, что 74% респондентов испытывают страх в связи со сложившейся ситуацией.

На рисунке 2 представлены ответы респондентов на вопрос «Нуждаетесь ли Вы в получении помощи от окружающих в борьбе с тревогой?».

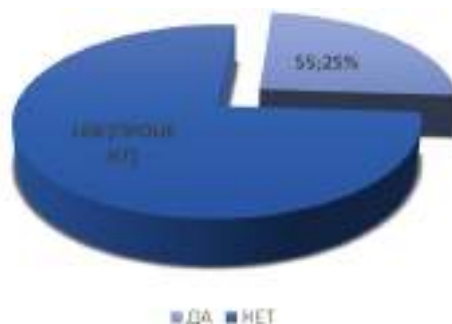


Рисунок 2 — Необходимость в помощи окружающих, N=223, абс. ч. (%)

Из данной диаграммы мы узнаём, что 25% считают, что им необходима помощь окружающих в борьбе с тревогой.

На рисунке 3 представлены ответы респондентов на вопрос «Если бы у вас была возможность анонимно проконсультироваться с квалифицированным психологом на платформе сети-Интернет или через специальное приложение, воспользовались бы ей?».

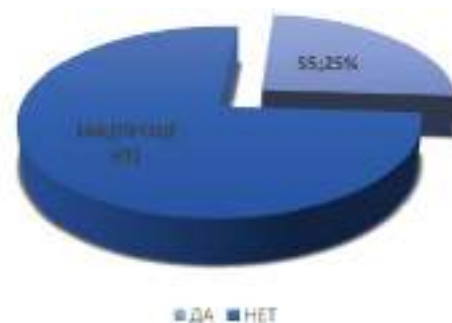


Рисунок 3 — Потребность в получение онлайн консультации, N=223, абс. ч. (%)

Из представленных на диаграмме данных мы видим, что согласны с вопросом 57% респондентов, что составляем больше половины опрошенных. Таким образом, количество студентов готовых воспользоваться возможностью анонимно проконсультироваться с квалифицированным психологом и количество студентов не готовых воспользоваться возможностью анонимно проконсультироваться квалифицированным психологом примерно равно.

Результаты говорят о том, что из 223 опрошенных студентов Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского 166 (74%) испытывают тревогу в связи со «специальной военной операцией», что составляет большинство от общего количества респондентов. Примечательно, что 168 человек (75%) считают, что не нуждаются в помощи от окружающих, однако 126 (57%) респондентов нуждаются в анонимном консультировании квалифицированным психологом на платформе сети-Интернет или через специальное приложение. Для нас важно, что половина опрошенных нуждаются в данном виде помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях динамически меняющегося мира многочисленные факторы ежедневно увеличивают уровень стресса людей. Одним их факторов стала «специальная военная операция» на Украине, которая коснулась не только людей среднего и пожилого возраста, но и молодое поколение.

Опрос студентов Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского показал, что студенты действительно тревогой. Большинство из них не готовы получать помощь от окружающих, но воспользовались бы возможностью получения психологической поддержки онлайн.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Мельникова, Е.В., Влияние стрессовых ситуаций на здоровье человека/Е.В. Мельникова. — Текст: непосредственный // Научный журнал «Вестник магистратуры» 2022. -№ 4-4 (127) — С. 120-122.
2. Президент Российской Федерации: официальный сайт. — Москва. — Обновляется в течение суток. — URL <http://www.kremlin.ru/> (дата обращения: 21.09.2022). — Текст: электронный.
3. Развивающий потенциал и организационные функции цифровых технологий в социализации студентов/ Абдуразаков М. М., Гаджиев Д.Д, Цветкова О.Н., Токмазов Г.В,- Текст : непосредственный // Журнал «Азимут научных исследований: педагогика и психология» 2019. -Том 8 № 2(27)- С. 13-18.
4. Устав ВОЗ, Основные документы. Изд. 48. ВОЗ. Женева. 2014г. С 1.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ МАКРОЛИДОВ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ГРИППА СО СТОРОНЫ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (ФАРМАКОГЕНЕТИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА)

Организация: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

Проектная команда: Скрабина А.А.¹, Никифоров В.В.², Шахмарданов М.З.³

- 1. Ассистент кафедры инфекционных болезней*
- 2. Заведующий кафедрой инфекционных болезней*
- 3. Доцент кафедры инфекционных болезней*

ВВЕДЕНИЕ

Грипп — это острая вирусная инфекция, поражающая в первую очередь верхние дыхательные пути, в том числе нос и глотку, а также бронхи, реже — легкие. Заболевание встречается по всему миру и очень быстро распространяется среди населения, особенно в местах большого скопления людей [ВОЗ, 2018]. Хотя бремя гриппа часто обсуждается в контексте исторических пандемий и угрозы будущих пандемий, каждый год регистрируется значительное количество бактериальных инфекций нижних дыхательных путей и других респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом [GBD 2017 Influenza Collaborators].

Опасность гриппа определяется его способностью провоцировать как вирусную пневмонию, так и вторичные бактериальные осложнения [Егоров А.Ю., 2018]. Наиболее часто развиваются осложнения со стороны дыхательной системы: бронхит (20-30%), первичная вирусная пневмония (2-5%) [Орлова Н.В., Суранова Т.Г., 2018]. Показаниями для проведения системной антибактериальной терапии являются: острый стрептококковый тонзиллит, гнойный риносинусит, гнойный средний отит, ларингит с явлениями стеноза гортани 3 степени, острый гнойный бронхит, бактериальная пневмония, паратонзиллярный абсцесс [Орлова Н.В., Суранова Т.Г., 2018].

Антибиотики из группы макролидов наиболее часто назначают при лечении внебольничной пневмонии, обострении хронического бронхита, при инфекциях верхних дыхательных путей, синусите и ангине [Амиров Н.Б., Визель А.А., 2012]. Одной из существенных проблем антибиотикотерапии в РФ является широко распространенная практика применения антимикробных препаратов без учета современных данных о фармакокинетики и профиле безопасности этих лекарств [Барденикова С.И. с соавт., 2012]. В то же время, известно, что применение макролидов может быть сопряжено с развитием нежелательных лекарственных реакций (НЛР). По данным программы СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи (российские клинические рекомендации), к числу наиболее типичных НЛР, возникающих на фоне применения макролидов, относятся тошнота, снижение аппетита, диарея, головная боль, транзиторное повышение трансаминаз, холестатический гепатит, а также флебит при в/в введении. К числу редких, но опасных для жизни НЛР, относятся пароксизмальная желудочковая тахикардия и увеличение риска внезапной смерти (для эритромицина и азитромицина); некроз печени. Следует отметить значительные различия как в частоте, так и в структуре НЛР, возникающих при применении различных макролидов: частота НЛР варьирует от 2 до 17% в зависимости от

используемого лекарства и обычно находится в прямой зависимости от его дозы [Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У., 2012].

На сегодняшний день, при назначении антибиотиков целесообразно учитывать не только резистентность микроорганизмов к ним, но и генетически детерминированную активность ферментов, принимающих участие в фармакокинетике и фармакодинамике конкретного антибиотика у конкретного пациента [Смирнов А.П. с соавт., 2019]. Таким образом, требуется проведение фармакогенетических исследований с учётом клинических, фармакометаболических, фармакотранскриптомных и фармакокинетических данных у пациентов, принимающих макролиды, для формирования доказательной базы с целью разработки рекомендаций по персонализированному подбору безопасной дозы лекарственного средства.

В целом следует отметить, что на сегодняшний день фармакогенетика антибиотиков из группы макролидов мало изучена [Fohner A.E. et al., 2017]. Фармакогенетические исследования ассоциации полиморфизмов CYP3A4 и ABCB1 с безопасностью макролидов немногочисленны, и практически отсутствуют работы, посвященные изучению взаимосвязи между активностью изоферментов системы цитохрома P450 и показателем уровня плазменной концентрации специфичных микро-РНК. С учётом этого, выглядит обоснованной необходимость получения новых данных, касающихся особенностей фармакокинетики и фармакодинамики макролидов у пациентов, страдающих хроническим бронхитом. Это позволит разработать алгоритм индивидуального подхода к оптимизации терапии макролидами у данной когорты пациентов.

ЦЕЛЬ

Целью нашего исследования являлась оптимизация терапии макролидами пациентов с гриппом, осложненным бактериальными инфекциями нижних отделов респираторного тракта, на основе фармакогенетического и фармакокинетического исследований. Предметом исследования является проблема разработки персонализированного подхода к оптимизации антибактериальной терапии макролидами пациентов с бактериальными осложнениями со стороны нижних отделов респираторного тракта при гриппе.

СУТЬ ПРОЕКТА

Объектом исследования служили 100 пациентов с установленным диагнозом гриппа с бактериальными осложнениями со стороны нижних отделов респираторного тракта, находившиеся на стационарном лечении, которые получали в течение 5 суток кларитромицин в форме таблеток два раза в сутки через равные интервалы времени в фиксированной дозе.

Профиль безопасности макролидов оценивался посредством анкетирования пациентов на предмет возникновения нежелательных лекарственных реакций. Оценка тяжести каждой НЛР производилась с применением шкалы госпиталя Солт-Лейк-Сити (шкала LDS). Для оценки активности генов проводилось их фенотипирование с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детекторами и квадрупольным анализатором: CYP3A4/5 по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к кортизолу в моче. Для определения полиморфизмов 3435C>T гена ABCB1 (rs1045642), C>T intron 6 гена CYP3A4 (rs35599367) и 6986A>G гена CYP3A5 (rs776746) применялся метод ПЦР в режиме реального времени (real-time PCR).

По результатам исследования было установлено, что безопасность терапии макролидами зависит от полиморфизма генов CYP3A4 и CYP3A5. У носителей минорных аллелей по медленным полиморфным маркерам отмечена большая частота возникновения нежела-

тельных лекарственных реакций, что связано с замедлением биотрансформации кларитромицина, обуславливающей нарастание его плазменной концентрации. Это позволяет рекомендовать проведение пациентам фармакогенетического тестирования перед назначением кларитромицина, что способствует снижению риска развития нежелательных лекарственных реакций, а значит, повышению безопасности терапии. Кроме того, нами установлено, что активность изофермента CYP3A4, оценённая по метаболическому отношению, влияет на безопасность терапии макролидами, что требует назначения пациентам с низкой активностью CYP3A4 более низких доз кларитромицина или применения лекарств, не метаболизирующихся изоферментом CYP3A4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные зависимости между безопасностью и фармакокинетическими параметрами макролидных антибиотиков и аллельными вариантами генов CYP3A4 и CYP3A5 у пациентов с бактериальными осложнениями со стороны нижних отделов респираторного тракта при гриппе позволяют пересмотреть стандарты назначения им макролидов, что позволит снизить частоту возникновения нежелательных лекарственных реакций макролидов у пациентов.

РАЗРАБОТКА ЦИФРОВОЙ СИСТЕМЫ ПОВЫШЕНИЯ ОНКОНАСТОРОЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ В РОССИИ

Организация: ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Проектная команда: Соболева О.М.¹, Двойнина Е.В., Плохова А.Е.

1. Доцент кафедры микробиологии и вирусологии

ВВЕДЕНИЕ

1. Современное состояние проблемы — ГЦК. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — наиболее часто встречающаяся (до 85%) эпителиальная злокачественная опухоль печени [1-2]. ГЦК чаще поражает мужчин и составляет 85% всех первичных злокачественных новообразований этого органа у людей обоих полов. Наиболее поражаемая возрастная группа — 40-50 лет.

ГЦК занимает второе место по причинам смертности от рака в мире и шестое место — по распространенности [3]. Рак печени является опухолью с высокой летальностью, большинство случаев выявляется на поздних стадиях, а соотношение заболеваемости и смертности приближается к 1 [4].

По прогнозам, к 2025 году заболеваемость им в мире составит более 1 миллиона случаев [5]. Солитарные опухоли, такие как ГЦК, являются сложными и имеют гетерогенные геномные профили опухолей, что существенно усложняет диагностику и лечение [6]. По экспертной оценке, ВОЗ, ежегодно в мире от ГЦК погибает более 1,3 млн. человек. В России в целом заболеваемость раком печени относительно невысока, однако отмечается выраженная региональная вариабельность. В РФ ГЦК характеризуется особенно высокой степенью недоучета больных, что проявляется в превышении смертности над заболеваемостью: за 2020 г. показатель заболеваемости обоих полов составил 6,12, в то время как уровень смертности — 7,25 («грубые» показатели на 100 000 населения) [7].

Гепатоцеллюлярный рак развивается чаще всего на фоне цирроза печени (около 80% случаев) или хронического воспаления любой этиологии: вирусных гепатитов В и С, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, первичного склерозирующего и аутоиммунного гепатита, вследствие экзогенных токсических повреждений печени (под действием афлатоксинов, винилхлорида, на фоне применения стероидных гормонов), а также при наследственных заболеваниях (дефиците альфа-1-антитрипсина, тирозинемии и гемохроматозе) и нарушениях состояния иммунной системы, при которых происходит повреждение печени с исходом в хронический гепатит и цирроз. Вирусные гепатиты В и С — самый частый фактор риска, являющийся причиной ГЦК в 50% и 15% случаев соответственно. С внедрением вакцинации против гепатита В и эффективной противовирусной терапии гепатита С роль вирусных гепатитов постепенно снижается. Менее 10% случаев ГЦК развивается в здоровой ткани печени. Группу риска быстрого развития продвинутых стадий хронического поражения печени составляют мужчины, инфицированные в старшем возрасте; лица, употребляющие алкоголь, имеющие сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, инсулинорезистентность, гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, дефицит α 1-антитрипсина [8].

Клиническая картина ГЦК, как правило, имеет скрытый характер, без специфических симптомов. Чаще всего заболевание обнаруживается на более поздних стадиях или даже постмортально. Спектр проявлений может определяться фоновым заболеванием печени, циррозом и осложнениями опухолевого процесса.

В начале развития заболевания симптомы мало выражены. Поэтому пациенты не придают им особого значения, не обращаясь за медицинской помощью. Со временем симптомы нарастают и становятся более ощутимыми: появление болей чаще всего связано с прорастанием анатомических структур, включая магистральные сосуды, с образованием опухолевых тромбов, а также с метастатическим поражением органов. Основными жалобами далеко зашедшего процесса являются выраженная общая слабость, вялость, быстрая утомляемость, увеличение размеров живота, дискомфорт и боли в правом подреберье, а также повышение температуры тела, появление отёков нижних конечностей. Паранеопластические синдромы встречаются у небольшой части пациентов и проявляются гипогликемией, эритроцитозом, гиперкальциемией. Специфической диагностики ГЦК печени нет, но есть общие лабораторные и инструментальные методы. При подозрении на рак печени мы можем назначить общие анализы, которые будут указывать на вирусную природу болезни на гепатиты. Из инструментальных методов самым лучшим будет компьютерная томография печени или брюшной полости с контрастированием и / или магнитно-резонансная томография печени и брюшной полости с контрастированием. Только тогда врач сможет поставить диагноз и увидит степени распространенности опухолевого процесса.

При подтверждённом диагнозе в качестве оценки прогрессирования и агрессивности можно выполнить определение концентрации в плазме опухолеспецифического маркера альфа-фетопротеина (АФП).

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на то, что ГЦК отнесено к орфанным заболеваниям, острая необходимость снижения уровня заболеваемости на современном этапе очевидна. Это наглядно демонстрируется хотя бы темпами роста показателей заболеваемости и смертности в нашей стране. В России в целом заболеваемость раком печени относительно невысока, однако отмечается выраженная региональная вариабельность. Очень высокие показатели зарегистрированы в республиках Саха, Тыва, Калмыкия, Бурятия, Алтай, в Чукотском автономном округе, а также в Томской области. Кроме этого, имеются достоверные статистические данные, что по большинству административных территорий России смертность от рака печени превышает уровень заболеваемости, что свидетельствует о существенном недоучете первичных больных. С 2010 по 2020 гг. прирост заболеваемости населения России раком печени превалировал над всеми остальными регистрируемыми видами рака и составлял 49,99%, а отдельно для мужского пола — 61,69% («грубые» показатели на 100 000 населения). Тенденция к увеличению отмечается и для смертности — прирост за 10 лет составил 23,18%. Если подобная тенденция сохранится и в дальнейшем, то мы рискуем получить «взрыв орфанной бомбы», о котором настойчиво говорят многие специалисты здравоохранения в последние годы. Но даже нынешнее состояние дел заставляет начать поиск эффективных решений снижения заболеваемости и, значит, смертности от ГЦК. Ни у кого не вызывает сомнений факт необходимости ранней диагностики данного заболевания в связи с возможностью назначения эффективных методов лечения и долгосрочного благоприятного прогноза для пациента [9]. В настоящее время этот прогноз не слишком оптимистичен: 5-летняя выживаемость составляет менее 20% [10]. При выявлении болезни на поздних стадиях количество доступных методов эффективного лечения резко уменьшается, выживаемость больных падает.

Таким образом, назрела необходимость более пристального внимания медиков к когорте так называемых «возможных» пациентов — т.е. тех людей, которые, обладая определенными факторами риска развития указанной патологии (связь между которыми в настоящее время не вызывает сомнений), пока не обращались к врачу, не получали консультации, не проходили диагностические исследования — и всё это в силу того, что человек просто не осведомлен об имеющихся у него факторах риска и возможных последствиях для здоровья, симптомов развития болезни у него нет. А вот реальный риск развития ГЦК есть. Таким образом, велика вероятность перехода человека из категории «возможного» в категорию «реального» пациента.

Следовательно, как сам будущий пациент, так и его терапевт должны держать руку на пульсе и оперативно реагировать на изменяющиеся условия. Массив собираемых и регулярно обновляемых данных в связи с большим количеством людей группы риска был бы огромен. Обработка такого объема информации не может быть произведена вручную и становится возможной только в виде цифровой комплексной системы, встроенной в существующую систему ЕГИСЗ Министерства здравоохранения РФ.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время не существует готовой цифровой системы, которая смогла бы получить и свести воедино все личные данные отдельных людей, относящихся к группе риска по возможности развития ГЦК; системы, которая содержала бы эффективный алгоритм консультирования пациентов, а также включала бы актуальные, обновляющиеся в режиме реального времени, данные о конкретных пациентах с уже подтвержденным диагнозом. Между тем, требования времени давно диктуют создание такой системы, а возможности современных IT-технологий делают ее создание вполне реальным.

ГЛАВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

Идея проекта состоит в создании комплексной цифровой системы, охватывающей когорту «возможных» пациентов, консультирующих их и просвещающих относительно факторов риска развития ГЦК, собирающих информацию о текущем состоянии здоровья пациента (как по результатам самооценки посредством анкетирования, так и по данным проведенных диагностических анализов и исследований), перенаправляющих эту информацию участковому терапевту для оперативного реагирования.

МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ

Создание предлагаемой цифровой системы потребует работы команды разработчиков с привлечением медицинских работников в качестве консультантов.

Предлагаемая авторами цифровая система будет реализована в виде следующего алгоритма:

Первичное анкетирование «будущих» пациентов (рисунок 1). Пройти его можно будет любым удобным образом — на специализированном интернет-сайте (рисунок 2.), либо в группе социальных сетей (рисунок 3), либо в приложении на смартфоне. Каждому новому пользователю будет предложено зарегистрироваться с обязательным указанием номера страхового полиса ОМС или посредством подтверждения учетной записи на сайте Госуслуг. Таким образом, происходит «привязка» учетной записи на сайте [rakпечени.рф](http://rakpечени.рф) к уже существующему профилю пациента в системе ЕГИСЗ. Это делает возможным все остальные шаги системы.



Рисунок 1 — Пример начала анкетирования «возможного» пациента (собственные разработки авторов)

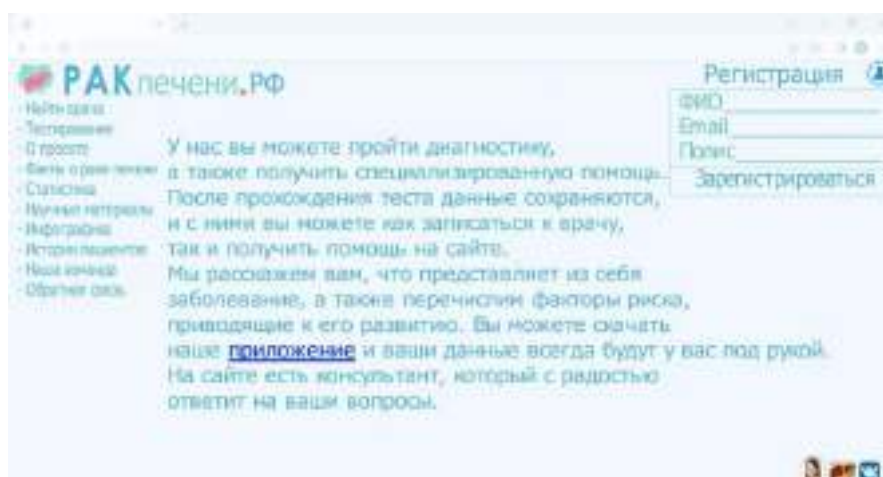


Рисунок 2 — Начальная страница сайта рак печени в РФ



Рисунок 3 — Примерный вид группы ВК, посвященной проекту

Обработка полученных результатов, рекомендации. Полученные результаты анкетирования обрабатываются с привлечением искусственного интеллекта, которому предстоит решить несколько задач: какую подходящую рекомендацию выдать респонденту на основе имеющихся у него факторов риска и неодинакового их вклада в патологию (рисунок 4); в каком виде предложить пациенту информацию для ознакомления с факторами риска развития ГЦК; автоматически передать полученные сведения о людях, имеющих очень высокий риск развития рака печени, в первичное звено системы здравоохранения на участок терапевту.

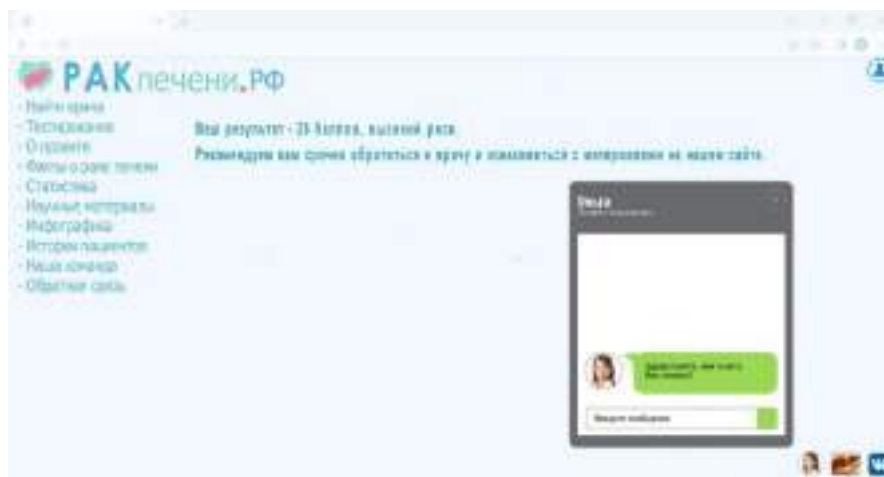


Рисунок 4 — Вариант ответа системы по результатам анкетирования

Предлагаемая респонденту и разработанная специалистами информация разнообразна и учитывает разные предпочтения и предварительные уровни осведомленности как то: видеоролик, инфографика (рисунок 5), адаптированная научная статья, аудиозапись. Разнообразие предлагаемых видов информирования позволит включить в процесс повышения онконастороженности и людей с ОВЗ.



Рисунок 5 — Примеры инфографики для пациентов, собственные разработки авторов

Назначение необходимых методов диагностики. Врач-терапевт отправляет запрос на проведение диагностических исследований для каждого респондента из групп высокого ри-

ска; остальных может пригласить на консультацию, если считает это необходимым. Респондент получает уведомление о назначении анализов и прохождении необходимых инструментальных исследований тем способом, который он указал при регистрации в качестве предпочтительного — по электронной почте, в виде push-уведомлений на экране смартфона, сообщения от бота в социальных сетях или посредством смс-сообщения.

Процедура сбора результатов диагностики. Прохождение всех необходимых диагностических исследований автоматически регистрируется в системе и направляется по двум каналам: пациенту (одним из вышеуказанных способов) и терапевту. Отпадает необходимость в посещениях ЛПО с целью личного получения результатов анализов и выписок, личного предоставления их назначившему врачу и проч.

Предварительный итог. Исключение из алгоритма многих моментов, касающихся «ручного управления» — записи на прием, очного посещения врача и диагностических центров — существенно экономит время пациента и ресурсы системы здравоохранения, избавит от необходимости совершения лишних поездок, развеет немалые потоки пациентов во времени и пространстве.

АКТУАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТА

На данном этапе система не заканчивает свою работу. Предполагается, что она будет проводить регулярное мониторинговое наблюдение статуса пациента за счет сбора появляющихся дополнительных актуальных данных (например, при прохождении периодических медицинских осмотров, при донации крови и ее компонентов, при госпитализации по любому поводу и проч.). Таким образом, у терапевта всегда будет обновленный комплекс сведений о каждом человеке из групп риска, что повышает вероятность своевременного реагирования на меняющийся статус пациента. В качестве дополнительной помощи наблюдающему специалисту можно порекомендовать включить в систему на этом этапе возможность автоматического напоминания пациенту об изменяющихся данных от бота. В особенности его работы можно заложить частоту уведомлений и реагирование в ответ на предпочтительное для терапевта событие.

ПОДДЕРЖКА ПАЦИЕНТОВ

В систему также заложены возможности самообучения и развития, отвечающие велениям времени и накапливающимся данным как от самой системы, так и из внешних источников. Пациент в любой момент может задать вопрос боту, который либо выберет подходящий ответ из имеющихся в базе, либо переадресует его подходящему специалисту. В приложении на смартфоне предусмотрена возможность обновления для актуализации ГИС-данных (с информацией об адресе и часах работы участкового терапевта), сведений об участковом терапевте, необходимости повторить или пересдать отдельные анализы и прочее.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Создание и внедрение в систему здравоохранения подобной системы сможет принести реальные плоды в виде повышения онконастороженности людей, в виде более внимательного их отношения к отдельным нарастающим симптомам и имеющимся у них факторам риска. Это, в свою очередь, должно побудить людей обратиться за своевременной консультацией к врачу, пройти необходимые, назначенные специалистом, диагностические исследования, узнать свой актуальный статус. Причем, благодаря внедрению предлагаемой нами

системы, пациенту даже не нужно будет идти в ЛПО за результатами анализов и инструментальных исследований — при регистрации и указании адреса своей личной электронной почты, выписка придет именно туда. Наряду с этим предусмотрена отправка результатов непосредственно на личный аккаунт в смартфоне в специальном разделе личного кабинета. За счет налаживания эффективного алгоритма работы приложения, не предусмотрено участие людей в обработке и отправке таких сообщений и, значит, отсутствует дополнительная нагрузка на имеющиеся медицинские кадры.

Таким же оперативным и удаленным способом человек может получить ответы на наиболее распространенные вопросы, заранее заложенные в память системы (а также добавляющиеся туда по мере использования предложения — т.е. система будет самообучаемой, но, несомненно, периодически будет необходим выборочный контроль со стороны медицинских работников), что также дополнительно должно высвободить человеческие ресурсы из процесса информирования пациента по наиболее простым вопросам. В конечном итоге те проблемы, которые связаны с невозможностью дозвониться или доехать до ЛПО за своими результатами, снимаются автоматически.

По мере использования системы и получения ее реальных результатов в виде увеличения выявляемости ГЦК на ранних стадиях, снижения уровней заболеваемости и смертности данный опыт может быть транслирован и на другие заболевания с широким спектром predisposing факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание комплексной цифровой системы будет способствовать повышению онконастороженности «возможных» пациентов с ГЦК за счет увеличения их уровня осведомленности относительно факторов риска, а также снижению уровня заболеваемости за счет более ранней диагностики и использования эффективных методов лечения у «реальных» пациентов. В конечном итоге в обозримой перспективе это должно привести к уменьшению уровня смертности от ГЦК в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Harris P.S., Hansen R.M., Gray M.E., Massoud O.I., McGuire B.M., Shoreibah M.G. / Hepatocellular carcinoma surveillance: an evidence-based approach //World journal of gastroenterology. — 2019. — Т. 25. — №. 13. — С. 1550-].
2. Клинические рекомендации. Рак печени (гепатоцеллюлярный). — Ассоциация онкологов России, 2022. — 67 с.
3. Liu F., Hou W., Liang J., Zhu L., Luo C. LRP1B mutation: a novel independent prognostic factor and a predictive tumor mutation burden in hepatocellular carcinoma //Journal of Cancer. — 2021. — Т. 12. — №. 13. — С. 4039.
4. Singal A. G., Lampertico P., Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends //Journal of hepatology. — 2020. — Т. 72. — №. 2. — С. 250-261.
5. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., Singal A.G., Pikarsky E., Roayaie S., Finn R.S. / Hepatocellular carcinoma //Nat Rev Dis Primers. — 2021. — С. 6-6.
6. Torbenson M. S. Hepatocellular carcinoma: making sense of morphological heterogeneity, growth patterns, and subtypes //Human Pathology. — 2021. — Т. 112. — С. 86-101.

7. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – 252 с.
8. Чекмазов И.А., Иваников И.О., Сапронов Г.В., Кириллова Н.Ч., Виноградова Н.Н. Рак печени: этиология, патогенез, итоги длительного клинико-эпидемиологического наблюдения. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(1):5-15.
9. Debes J.D., Romagnoli P.A., Prieto J., Arrese M., Mattos A.Z., Boonstra A., Escalon Consortium / Serum biomarkers for the prediction of hepatocellular carcinoma // Cancers. — 2021. — Т. 13. — №. 7. — С. 1681.
10. Singal A.G., Lok A.S., Feng Z., Kanwal F., Parikh N.D. Conceptual model for the hepatocellular carcinoma screening continuum: current status and research agenda // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2022. — Т. 20. — №. 1. — С. 9-18.

РАЗРАБОТКА САЙТА-ПЛАТФОРМЫ С ЦЕЛЬЮ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЕДИНОЙ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ И УЧЕТА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ГРАЖДАН РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ЕСКИД) И РАДИАЦИОННО- ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ПАСПОРТИЗАЦИИ ОРГАНИЗАЦИЙ И ТЕРРИТОРИЙ (РГП)

Организация: ФБУЗ «Центр Гигиены и Эпидемиологии в Самарской области»

Проектная команда: Сомов С.С.¹, Чупахина Л.В.²

- 1. Заведующий отделением радиационной гигиены, врач по радиационной гигиене*
- 2. Главный врач*

ВВЕДЕНИЕ

Юридические лица, эксплуатирующие ИИИ обязаны в соответствии с действующим порядком предоставления ежегодных форм статистической отчетности предоставлять такие отчетные формы как: радиационно-гигиенический паспорт организации, форму 1-ДОЗ, форму 3-ДОЗ (медицинские организации).

В настоящее время для реализации данного требования, лица, ответственные за заполнение форм статистической отчетности, используют программные продукты, разработанные ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева и размещенные в свободном доступе на сайте <http://www.niirg.ru/> в разделе «Программное обеспечение». Для каждой из форм отчетности предусмотрено своё обособленное программное обеспечение, реализованное в среде Visual FoxPro, итоговые данные форм 1-ДОЗ и 3-ДОЗ в конечном счете в виде таблиц вручную заносятся в РГПО, а в результате заполнения формируются файлы передачи соответствующих форм отчетности. Необходимость сдачи данных форм отчетности регламентирована в установленные сроки, вид предоставления информации — электронные файлы передачи и бумажные варианты данных форм.

Развитие интернет-технологий на современном этапе, а также концепция перехода на «цифровую среду» позволило реализовать большинство форм обязательной отчетности юридических и физических лиц через специальные интернет-продукты (сайты, платформы, ПО).

Следует отметить, что создание нового программного продукта, который будет решать поставленные задачи посредством интернет-коммуникаций является актуальным, а реализация данной концепции позволит не только использовать и анализировать сдаваемую информацию всесторонне, а также автоматизировать процесс передачи отчетности в региональные и федеральные банки данных. Анализ данной информации различными ведомствами (не только Роспотребнадзор, Минздрав, но и Минпромторг, Ростехнадзор... и подведомственные им структуры) позволит решать, как задачи в области медицины, так и экономические вопросы задачи по анализу/обеспечению эксплуатируемого медицинскими и промышленными организациями оборудования, действие которого основано на использовании ионизирующего излучения.

В данной НИР рассмотрены примеры обновления программного обеспечения, задействованного в ЕСКИД, путем создания интернет-платформы, предложены возможные интеграции одних форм отчетности в другие как с целью оптимизации временных ресурсов

при заполнении, так и с целью повышения достоверности путем исключения человеческого фактора при переносе идентичных данных из одной формы в другую.

Новизна данной темы заключается в отсутствии работ по данному направлению, результатом реализации предложенной концепции может быть не только обновление используемых в настоящее время программных продуктов, но и создание комплексного программного продукта, позволяющего объединять несколько имеющихся в настоящее время программных решений и позволяющего осуществлять заполнение и сдачу форм отчетностей посредством интернет-коммуникации в режиме реального времени.

В основе данной НИР лежит опыт работы по направлению «Радиационная гигиена» с оценкой потребностей сотрудников Роспотребнадзора, Центра гигиены и эпидемиологии и ответственных за радиационную безопасность в организациях государственной и частной подчиненности.

Анализ деятельности данного направления показал, что в своем большинстве потребности при использовании ПО для заполнения форм отчетности являются схожими, вместе с тем способы решения их различны в каждой конкретной ситуации.

При разработке данной интернет-платформы ставились следующие задачи:

1. Разработка интернет-платформы, направленной на реализацию сдачи всех форм отчетностей (РГПО, 1-ДОЗ, 3-ДОЗ) организаций, эксплуатирующих ИИИ в режим «одного окна».
2. Разработка интернет-платформы, направленной на ликвидацию дублирования ввода сведений при заполнении форм отчетностей.
3. Разработка интернет-платформы, на современном программном обеспечении, позволяющим проводить всесторонний анализ вводимых данных (например — количество рентгенодиагностического оборудования с определенным наименованием, доза на 1 исследование с привязкой к конкретному аппарату, возможность анализа оснащения оборудованием организации, анализ доз персонала с привязкой к оборудованию).
4. Онлайн модернизация интернет-платформы в зависимости от количества и типа поставленных для изучения задач на конкретный момент времени.
5. Использование в качестве подтверждения и идентификации пользователя (заполняющего и сдающего отчет) электронной цифровой подписи.

Интеграция в интернет-платформу журнала рентгенологических исследований (с привязкой к рентгенодиагностическому аппарату), которым можно будет пользоваться ежедневно, проводя рентгенодиагностические исследования, позволит добиться практически в реальном времени заполнения форм отчетности и автоматизированного предоставления данных сведений в Региональный банк данных в виде формы федерального государственного статистического наблюдения 3-ДОЗ.

Для заполнения формы 1-ДОЗ предлагается ведение карточек учета доз персонала в электронном виде (также в личном кабинете пользователя), с возможностью ежеквартального внесения значений доз облучения персонала, полученных аккредитованными лабораториями радиационного контроля по результатам индивидуального дозиметрического контроля. Занесение данных значений в течение календарного года позволит обеспечить хранение данных индивидуального дозиметрического контроля персонала в учреждении в установленном порядке, а также автоматизировать процесс заполнения формы 1-ДОЗ.

Реализация подобной платформы позволит не только выстроить электронный документооборот в области применения ИИИ, но и существенно расширить возможности в части всестороннего анализа получаемой информации, что в конечном итоге позволит оперативно и объективно решать необходимые задачи.

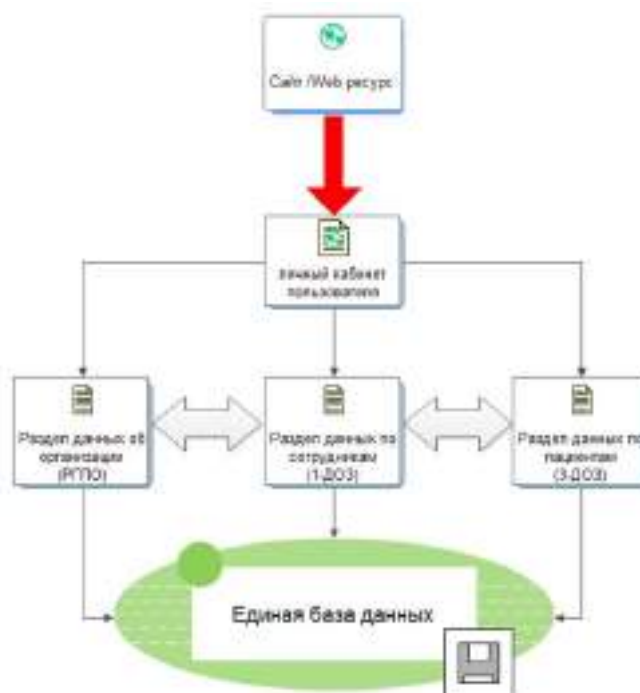


Рисунок 1 — Схема взаимодействия интернет-платформы

При решении данных задач необходимо стремиться к их реализации в единой интернет-платформе. Данное решение позволит выстраивать перекрестные сети в базах данных, позволит формировать причинно-следственные связи и автоматизировать процессы анализа получаемой информации, представленные на схеме как в вертикальном, так и в горизонтальном направлении.

Особое внимание следует уделить перекрестной проверке в режиме реального времени вводимой информации, поскольку при заполнении сведений данные сразу будут сопоставляться с иными сведениями (ранее внесенными в базу данных) и, как следствие, снизится количество ошибок на заключительном этапе свода баз данных (например, ошибки в датах рождения, СНИЛС, именах, фамилиях и т.д.). Дополнительно можно предусмотреть возможность оповещать пользователя о сроках сдачи отчетностей, а также предусмотреть иные необходимые уведомления.

На этапе запуска интернет-платформы/сайта потребуются определенные временные затраты для корректного внесения необходимых данных, что в конечном счете нивелируется ввиду полной автоматизации задач, которые ставятся перед данным программным продуктом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реализация вышеописанной интернет-платформы путем слияния взаимосвязанных программ в единую и дополнение её функционалом, позволит автоматизировать и повысить достоверность информации, предоставляемой в систему ЕСКИД.

Осуществление данной концепции в новой программной среде позволит не только привести программный продукт в соответствие с существующими реалиями развития компьютерных технологий, но и всесторонне использовать и анализировать информацию, содержащуюся в региональных банках данных.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): санитарные правила и нормативы (СанПиН 2.6.1.2523-09): утв. и введены в действие 07.07.09 г. [Текст]. — Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. — 100 с.
2. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Романович И.К., Барковский А.Н., Кормановская Т.А., Шевкун И.Г. Радиационно-гигиеническая паспортизация и ЕСКИД — информационная основа принятия управленческих решений по обеспечению радиационной безопасности населения Российской Федерации. Сообщение 1. Основные достижения и задачи по совершенствованию // Радиационная гигиена. — 2017. — Т. 10, № 3. — С. 7-17. DOI: 10.21514/1998-426X-2017-10-3-7-17
3. Постановление Правительства РФ от 28 января 1997 года N 93 «О порядке разработки радиационно-гигиенических паспортов организаций и территорий» (с изменениями на 10 июля 2014 года) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://docs.pravo.ru/document/view/6967>. — Загл. с экрана. (Дата обращения: 08.08.2022).
4. Санитарные нормы и правила. СанПиН 2.6.1.1192-03 «Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований» [Электронный ресурс] // СПС Кодекс. — Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/901854044>. — Загл. с экрана. (Дата обращения: 08.08.2022).
5. Заполнение форм федерального государственного статистического наблюдения №3-ДОЗ [Текст]. Методические рекомендации № 0100/1659-07-26. — Москва: Роспотребнадзор, 2007. — 23 с.

Выход на рынок и индивидуальное продвижение будет реализовываться путем:

- Производства и распространения рекламно-информационных материалов в полиграфическом виде;
- Публикаций статей в отраслевых изданиях;
- Разработки интернет-сайта, продвижение сайта в сети Интернет. 4.Участия в отраслевых выставках;
- Электронной адресной рассылки информационных материалов. 6.Участия в конференциях с докладом.

ПРИЛОЖЕНИЕ «ГОСЗДОРОВЬЕ» ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Организация: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Проектная команда: Супрун И.В.¹, Мелконян К.И.²

1. *Лаборант-исследователь лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России*
2. *Студент 2 курса направления Биология ФГБОУ ВО КубГУ*

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день модель 4П-медицины, направленная на профилактику заболеваний при активном мотивированном участии пациента, имеет перспективу по сравнению с существующей лечебно-диагностической моделью. Модель 4П-медицины интегрирует в себе следующие понятия: персонализация (индивидуальный подход к каждому пациенту), предикция (выявление предрасположенности к развитию заболевания), превентивность (предотвращение появления заболеваний) и партисипативность (мотивированное участие пациента) [1]. Данная модель предполагает осознанное взаимодействие пациента и врача, а также мотивацию каждого человека к сохранению собственного здоровья на протяжении всей жизни. Это должно создавать у людей понимание важности и необходимости ведения здорового образа жизни и постоянного мониторинга своего здоровья [2]. Всё это возможно только благодаря развитию IT-технологий. Отсюда появляется вопрос, как именно поддержать приверженность к здоровому образу жизни при помощи IT-технологий на государственном уровне?

По одной из трактовок Всемирной организации здравоохранения здоровый образ жизни (ЗОЖ) — это поведение и мышление человека, обеспечивающие ему охрану и укрепление здоровья. Само же здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия. Часто приверженность к ЗОЖ пропагандируют с малых лет, однако такая агитационная деятельность в Российской Федерации, к сожалению, недостаточна [3]. Именно поэтому необходимо искать новые пути решения. В мире, для того чтобы поддерживать здоровье, популярны приложения, которые отслеживают его состояние.

К основным функциям таких IT-продуктов относятся:

- оптимизация занятий спортом и заботы о здоровье;
- выработка привычек здорового образа жизни;
- сбор и анализ статистики о состоянии здоровья, привычках и физической активности;
- персонализированное автоматическое составление программ тренировок;
- создание полезных информационных баз по ЗОЖ;
- объединение единомышленников и мотивация;
- обеспечение условий для развития или поддержка существующего бизнеса в сфере здорового образа жизни [4].

Такие приложения, как правило, имеют популярность у молодежи, которая разбирается в технологиях и может быть замотивирована вести здоровый образ жизни путем ознакомления с различными современными методами, помогающими дисциплинировать свой образ жизни [3]. Однако для таких приложений существует ряд принципиальных проблем, актуальных и в России, и за рубежом:

- изобилие ЗОЖ-рекомендаций, в подавляющем большинстве низкокачественных, создающих дезориентацию у массового пользователя и дискредитирующих в его глазах подходы к управлению ЗОЖ и качеству жизни;
- слабая персонализация рекомендаций;
- низкая мотивация пользователей к приверженности ЗОЖ и их слабая готовность заниматься профилактикой рисков заболеваний;
- сложности при формировании рекомендаций учета характеристик социальной и природной сред обитания [5].

Таким образом несмотря на то, что на информационном поприще много программ тренировок, трекеры и календари активности, на данный момент нет ведущего приложения для поддержания приверженности здорового образа жизни при поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации и Министерства цифрового развития, связи и массовых коммуникаций Российской Федерации, поэтому разработка такого ИТ-продукта является актуальной.

Нами был проведён социологический опрос в период с 22 по 30 августа 2022 года [6]. В опросе приняли участие 290 человек, из которых 84,5% женщин и 15,5% мужчин. Доля городских жителей составила 47,2%, сельских — 52,8%. Возраст 65% аудитории пришлось на 20-50 лет. По территориальной принадлежности большая часть опрошенных, 88,6%, из Краснодарского края, 2,4% — Московской области, 1,7% — Ленинградской области, 1,3% — Саратовской области, Республики Крым, 0,7% — Волгоградской области, 0,4% — Республики Саха (Якутия), Новосибирской области, Мурманской области, Брянской области, Кемеровской области, Челябинской области, Ставропольского края, Кировской области, Орловской области, Липецкой области. Так, 96,6% опрошенных считают важным придерживаться ЗОЖ, из них 52,8% считают, что это необходимо, а 43,8%, что это важно, но не главное в жизни. По их мнению, ЗОЖ должен включать в себя правильное питание (91,7%), занятия спортом (83,1%), отсутствие вредных привычек (80%). Главными помехами для поддержания ЗОЖ стали недостаток времени (63,1%) и отсутствие мотивации (42,8%). Также очень много опрошенных подвержены стрессам (79%), основными причинами которых являются финансовые трудности (42,8%), неудовлетворенность собой (32,8%), проблемы в семье (31%) и проблемы на работе (22%). У 45,9% имеются хронические заболевания, из них 33,1% приходится на желудочно-кишечный тракт.

65,2% опрошенных считают полезными приложения, позволяющие отслеживать состояние своего здоровья, однако лишь 48,3% используют их на постоянной основе (рисунок 1).

Используете ли Вы приложения и гаджеты для оценки состояния Вашего здоровья? (фитнес-браслеты, шагомер, тренировки, календарь менструации и прочее)
290 ответов

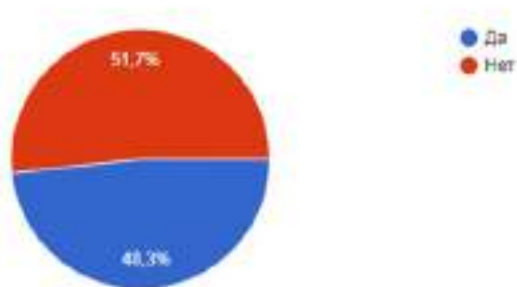


Рисунок 1 — Диаграмма ответов в социологическом опросе.

Как говорилось выше — одна из основных проблем, почему люди не следят за собой, это отсутствие мотивации. Если за выполнение определённой недельной статистики гражданин будет получать купон на бесплатные фрукты или овощи в магазине-партнёре, либо купон на бесплатное занятие в фитнес-центре или бассейне, благодаря простому единому приложению от государства, то это способствовало бы поддержанию мотивации (рисунок 2). 72,4% опрошенных за свою физическую активность и приверженность здорового образа жизни хотели бы получать бонусные программы партнёров [6].

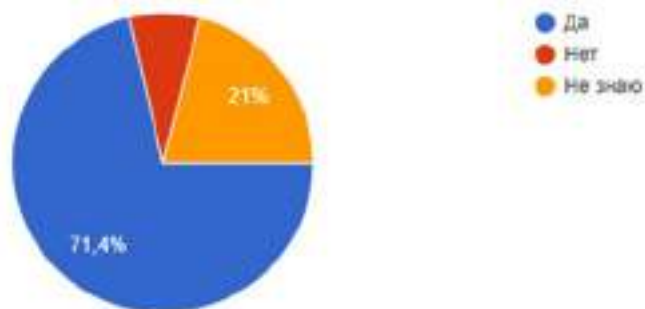


Рисунок 2 — Результаты ответов на вопрос «Следили бы Вы за динамикой своей активности, если бы за выполнение определённых норм Вам давали бонусы?»

Именно поэтому мы предлагаем разработать приложение приверженности ЗОЖ при поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации и Министерства цифрового развития, связи и массовых коммуникаций Российской Федерации. За основу дизайна мы предлагаем взять уже существующие приложения — «Госуслуги», «Культура», «Решаем вместе». Примерные дизайны логотипа представлены на рисунке 3.



Рисунок 3 — Примеры дизайны логотипа «Госздоровья».

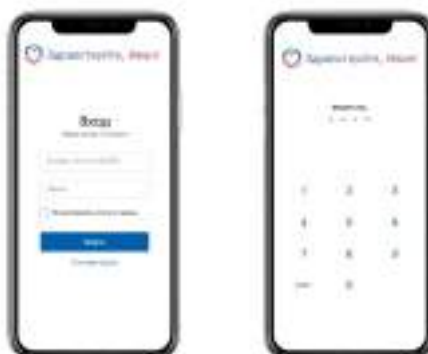


Рисунок 4 — Дизайн входа в приложение.

На главном экране предусматривается быстрая регистрация и вход через Госуслуги, а также установка пароля для быстрого входа (рисунок 4).

В приложении предусмотрена синхронизация данных с фитнес-браслетами, отслеживание сна для его нормализации, подсчёт калорий, календари дней без алкоголя и курения для борьбы с вредными привычками. Для отслеживания состояния здоровья предполагаются календари с отметками о прохождении диспансеризации, сдачи анализов и посещения врачей. Одной из главных составляющих приложения будет учёт физической активности. Главное меню учёта физической активности подразделяется на разделы: ежедневное зада-

ние, еженедельный рейтинг, моя активность, мои купоны, избранные упражнения и помощь (рисунок 5).



Рисунок 5 — Главное меню приложения.



Рисунок 6 — Меню упражнений.



Рисунок 7 — Уведомление приложения.

За счет выполнения ежедневного задания формируется собственный еженедельный рейтинг, благодаря которому в конце недели можно получить определённые бонусы за выполнение тех или иных заданий. Для каждого упражнения предполагается наличие фото- и видеоинструкций, а также текстового пояснения (рисунок 6).

Пользователь сам может выбрать упражнения, которые наиболее подходят и нравятся ему. Для маломобильной группы населения, детей и людей, которые на данный момент по какой-либо причине испытывают трудность в выполнении некоторых упражнений, предусматривается персональное составление программ тренировок.

Базовая тренировка включает в себя: наклоны головой, наклоны туловищем, круги руками, подъем рук, вращение плечами, приседания. В конце дня приходит статистика выполненных упражнений, в котором пользователю сообщается, насколько хорошо он их выполнил (рисунок 7).

При возникновении вопросов или сложностей предусмотрен раздел «Помощь», в котором будут собраны ответы на популярные вопросы, а также чат с поддержкой. Активность за весь период использования приложения можно отследить с помощью функции «Моя активность», а просмотр доступных купонов в разделе «Мои купоны».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, создание единого приложения «Госздоровье» имеет ряд преимуществ по сравнению с другими приложениями, которые также нацелены на ЗОЖ, а именно:

- осуществление деятельности при поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации и Министерства цифрового развития, связи и массовых коммуникаций Российской Федерации, которое будет иметь большое значение для продвижения ЗОЖ среди населения;
- поднятие здоровья жителей, а также его укрепление и сохранение, благодаря бонусным программам для поддерживания мотивации;
- формирование индивидуальных программ и рекомендаций;

- сбор и анализ статистики о состоянии здоровья, привычках и физической активности.

Благодаря IT-технологиям возможно существование 4П-медицины, одним из пунктов которой является профилактика заболеваний, поэтому с уверенностью можно сказать, что за IT-индустрией стоит будущее не только в приверженности ЗОЖ, но и всей медицины.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Пальцев М.А. 4П-медицина как новая модель здравоохранения в Российской Федерации / М.А. Пальцев, Н.Н. Белушкина, Е.А. Чабан // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. — 2015. — № 2 (2).
2. Зворыкина Е. И. Инновации в персонализированной медицине / Е.И. Зворыкина, Ю.В. Зворыкина // Менеджмент и бизнес-администрирование. — 2019. — № 1. — С. 129–139.
3. Истягина-Елисеева Е.А. Пропаганда массового спорта и ЗОЖ средствами спортивно-исторического наследия / Е.А. Истягина-Елисеева // Вестник спортивной истории. — 2020. — № 4 (23). — С. 87–92.
4. Попова Е. Кросс-маркетинг в информационных ЗОЖ-стартапах / Е. Попова // Наука и инновации. — 2018. — № 8 (186). — С. 67–72.
5. Крутько В.Н. Проблемы управления здоровьем и качеством жизни: интеллектуальная цифровая платформа «Health heuristics» / В.Н. Крутько, М.М. Дёминов, Н.И. Брико, О.В. Митрохин, Д.Т. Чичуа // Национальное здравоохранение. — 2021. — № 2.
6. Социологический опрос на тему: «Поддержка приверженности к здоровому образу жизни (ЗОЖ)» [Электронный ресурс] — Режим доступа: <https://forms.gle/ydApXLZ76HbttMy7> — 30.08.2022.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Организация: ФГАОУ ВО РУДН

Проектная команда: Хабадзе З.С.¹, Балашова М.Е.²

1. Доцент, кандидат медицинских наук

2. Аспирант кафедры терапевтической стоматологии РУДН

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в область медицины достаточно активно внедряется применение современных научных достижений и технологических новинок. В стоматологии последние технологические инновации, включая конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ), 3D-визуализацию, цифровую диагностику, находят все больше клинического применения и имеют огромный потенциал для дальнейшего развития и усовершенствования. Применение искусственного интеллекта в стоматологии также имеет хороший потенциал в улучшении качества медицинской помощи, оказываемой пациентам.

На планирование лечения, как и на стабильность результата после проведенного лечения, влияют многие функциональные факторы, в том числе состояние верхних дыхательных путей и нарушение нормального паттерна дыхания. Морфология верхних дыхательных путей в детском возрасте влияет на рост и развитие челюстно-лицевого комплекса. У растущего организма при длительной обструкции верхних дыхательных путей развивается патологическая адаптация структур челюстно-лицевой области, что приводит к морфологическим и функциональным нарушениям. По данным эпидемиологических исследований разных авторов затрудненное носовое дыхание встречается у 45% детей, что делает проблему актуальной в виду её социальной значимости.

Особое значение оценка верхних дыхательных путей имеет в ортогенетической хирургии, так как при изменении положения челюстей стоматолог изменяет и просвет дыхательных путей. Актуальным является диагностика состояния верхних дыхательных путей у пациентов с апноэ. Поэтому оценка дыхательных путей как у детей, так и у взрослых, имеет важное клиническое значение.

В своей практике врачи-ортодонты проводят большое количество цефалометрических расчётов, измеряя параметры челюстей и зубов. К сожалению, в настоящее время отсутствуют конкретные методы оценки состояния верхних дыхательных путей в ортодонтической практике. Существует множество методов расчета боковых телерентгенограмм, однако в них не учитываются индивидуальные параметры морфологии верхних дыхательных путей. Попытки повысить эффективность рентгеноцефалометрической диагностики приводят к появлению большого количества параметров, определение которых занимает у врача много времени, что затрудняет их использование в повседневной практике. Эта проблема становится решаемой при использовании современных цифровых технологий и искусственного интеллекта.

В связи с широким распространением конусно-лучевой компьютерной томографии и использованием искусственного интеллекта область цифровых технологий становится не просто областью научного интереса, но и практического использования для большинства сто-

матологов. Речь идет не только о сокращении времени на трассировку рентгеновского снимка, но и повышении качества медицинской помощи за счет минимизации человеческого фактора и количества ошибок.

Актуальность выбранной темы связана с тем, что обнаружение нарушений на уровне верхних дыхательных путей помогает избежать развития серьезных нарушений с носовым дыханием и деформаций челюстно-лицевой области либо предотвратить их усугубление. Кроме того, правильная диагностика различных вариантов отклонений может повлиять на выбор тактики лечения, которая должна быть разной в зависимости от клинической ситуации.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Повышение качества диагностики и планирования лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями

ИДЕЯ ПРОЕКТА

Разработать методику для расчета параметров верхних дыхательных путей с использованием современных технологий

Пути достижения цель: работа предполагает совместную кооперацию IT-специалистов и стоматологов-ортодонтотв для правильного обучения системы искусственного интеллекта на базе отечественного ресурса Diagnocat.

Методы: сбор информации, анализ информации, контроль исполнения рекомендаций в IT-области, информационная и финансовая поддержка проекта.

Описание задач:

1. Выявления патологий верхних дыхательных путей и их анализ по данным КЛКТ
2. Определение параметров для оценки состояния верхних дыхательных путей
3. Создание метода для оценки верхних дыхательных путей на основе полученных измерений
4. Промежуточная оценка разработанного метода, выявление недостатков и их устранение
5. Внедрение проекта в систему здравоохранения и образовательный процесс.

Условия для реализации идеи:

1. Наличие экспериментальной базы пациентов
2. Сотрудничество IT-разработчиков и стоматологов клиницистов
3. Оформление полной подписки на проведение расчетов в Diagnocat
4. Обеспечение поддержки проекта источниками финансирования (собственные ресурсы, гранты, стипендии и т.д.)

ПЛАН РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА

1. Сбор диагностических данных, проведение анализа и статистической обработки
2. Применение усовершенствованного метода для расчёта дыхательных путей
3. Обучение искусственного интеллекта с использованием конусно-лучевых компьютерных томограмм с помощью работников IT-сферы
4. Расчёт дыхательных путей системой искусственного интеллекта, постановка диагноза на основании полученных данных

Предположительные сроки реализации проекта — 2 года.

Календарный план проекта:

Первый этап:

1. Анализ литературной базы по применению искусственного интеллекта в ортодонтии
2. Проведение анкетирования ортодонтотв и ЛОР-врачей с целью уточнения уровня взаимодействия между специалистами
3. Публикация результатов предварительных исследований на научно-практических конференциях и симпозиумах.
4. Апробирование системы цефалометрических расчетов на компьютерных программах

Второй этап: Разработка оценки состояния верхних дыхательных путей с использованием цифровых технологий. Внедрение метода в практическую деятельность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие специалисты и врачи общей практики не проходят обширной подготовки по оценке рентгенографических изображений, поэтому являются не компетентными в детальном планировании и интерпретации анатомических данных. Это ситуация, которая создает проблемы для стоматологической практики и все еще ждет решения. Использование систем искусственного интеллекта при интерпретации рентгенограмм дает врачу много преимуществ и может способствовать решению этой проблемы. Кроме того, это может исключить постановку неправильного диагноза и выбора неправильного плана лечения.

Резюмируя данные литературы по применению искусственного интеллекта, можно сделать вывод, что он активно применяется во всех стоматологических и смежных областях. Следовательно, необходимо заниматься изучением ИИ и разработкой его внедрения в стоматологию. Искусственный интеллект расширяет возможности методов диагностики и планирования лечения в стоматологии, но все еще находится в стадии разработки. Необходимы дальнейшие исследования для оценки клинической эффективности методов искусственного интеллекта в стоматологии.

Комплексная диагностика с помощью конусно-лучевой томографии и искусственного интеллекта поможет привлечь внимание врача к конкретной проблеме в состоянии верхних дыхательных путей или может использоваться в качестве средства коммуникации с пациентом для более доступного и понятного объяснения необходимого плана лечения.

Кроме того, разработанный метод улучшает кооперацию стоматологов с оториноларингологами, что является важным не только для ортодонтического лечения пациентов, но и для улучшения качества их жизни. Имея информацию о патологии верхних дыхательных путей и диагностическое обоснование, врач-стоматолог может направить пациента на консультацию к соответствующему специалисту. Важно проводить не одностороннее ортодонтическое лечение, а поддерживать междисциплинарный подход и сотрудничество между педиатрами, ортодонтами и отоларингологами и другими специалистами, чтобы результата лечения был стабильным.

Правильное понимание вклада функционального механизма в нормальное или аномальное черепно-лицевое развитие имеет фундаментальное значение для диагностики и планирования лечения морфологических и функциональных нарушений. Внедрение разработанного метода в область здравоохранения безусловно улучшит качество оказываемой медицинской помощи.

Целевой аудиторией и потенциальными потребителями, которые могут быть заинтересованы в использовании метода являются: ортодонты, стоматологи общей практики, лор-врачи, рентгенологи, частые и государственные медицинские организации. Метод мож-

но внедрять и в образовательный процесс для обучения студентов и ординаторов медицинских институтов по направлению стоматология. Особо актуально использование метода для молодых специалистов, которые испытывают трудности с интерпретацией диагностических данных и постановкой правильного диагноза.

По предварительным результатам оценки рынка для реализации продукта можно сделать вывод, что продукт является востребованным не только на уровне частной стоматологической практики, но и в рамках государственной реализации. Перспективы коммерциализации — оформление заявки на получение патента, использование метода в системе здравоохранения и образования.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Nayyar N, Ojcius DM, Dugoni AA. The role of medicine and technology in shaping the future of oral health. *J Calif Dent Assoc.* 2020;48(3):127-130
2. Nguyen TT, Larrivée N, Lee A, Bilaniuk O, Durand R. Use of Artificial Intelligence in Dentistry: Current Clinical Trends and Research Advances. *J Can Dent Assoc.* 2021 May;87: 17. PMID: 34343070
3. Eslami E, Katz ES, Baghdady M, Abramovitch K, Masoud MI. Are three-dimensional airway evaluations obtained through computed and cone-beam computed tomography scans predictable from lateral cephalograms? A systematic review of evidence. *Angle Orthod.* 2017 Jan;87(1):159-167. doi: 10.2319/032516-243.1.
4. Guilleminault C, Lee JH, Chan A. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2005;159: 775–785.
5. Hsu WE, Wu TY. Comparison of upper airway measurement by lateral cephalogram in upright position and CBCT in supine position. *Journal of Dental.* 2019 Jun;14(2):185-191. doi: 10.1016/j.jds.2019.01.007.
6. Lee W Graber; Robert L Vanarsdall; Katherine W L Vig; Greg J Huang *Orthodontics: current principles and techniques 6th Edition.* 2017.
7. Linder-Aronson S. Adenoids. Their effect on mode of breathing and nasal airflow and their relationship to characteristics of the facial skeleton and the dentition. *Acta Oto-Laryngologica. Suppl.* 1970; 265:1–132.
8. Major MP, Flores-Mir C, Major PW: Assessment of lateral cephalometric diagnosis of adenoid hypertrophy and posterior upper airway obstruction: a systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2006, 130(6):700–708.
9. McNamara JA Jr. Neuromuscular and skeletal adaptations to altered functions in the orofacial region. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 1973; 64:578–606.
10. Pirila-Parkkinen K, Lopponen H, Nieminen P, Tolonen U, Pirttiniemi P: Cephalometric evaluation of children with nocturnal sleep-disordered breathing. *European Journal of Orthodontics.* 2010, 32(6):662–671.
11. Savoldi F, Xinyue G, McGrath CP, Yang Y, Chow SC, Tsoi JKH, Gu M. Reliability of lateral cephalometric radiographs in the assessment of the upper airway in children: A retrospective study. *Angle Orthod.* 2020 Jan;90(1):47-55. doi: 10.2319/022119-131.1.
12. Sears CR, Miller AJ, Chang MK, Huang JC, Lee JS. Comparison of pharyngeal airway changes on plain radiography and cone-beam computed tomography after orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2011 Nov;69(11): e385-94. doi: 10.1016/j.joms.2011.03.015.

КОМПЛЕКСНЫЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПЛАТФОРМЫ В УПРАВЛЕНИИ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ СУБЪЕКТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЕТЕЙЛА

Организация: ФГБОУ ВО Спхфу Минздрава России

Проектная команда: Хорунжая А.А.¹

1. Ведущий специалист по электронному обучению и дистанционным образовательным технологиям, провизор, аспирант кафедры медицинского и фармацевтического товарооборота

ВВЕДЕНИЕ

Информационные технологии прочно укоренились в фармацевтической отрасли, прежде всего в области обмена информацией, управленческого учета, обработки статистических данных, создания веб-платформ для поддержки улучшения фармацевтических услуг и обсуждения инициатив в области общественного здравоохранения. Информационные системы также автоматизируют процессы управления, маркетинга и логистики и оказывают значительное влияние на финансовые аспекты деятельности фармацевтических компаний [2].

Ведущие тенденции цифровой трансформации фармацевтической отрасли в первую очередь сформулированы в концепции «Фарма 4.0». Одними из основных элементов концепции «Фарма 4.0» являются информационные системы, которые рассматриваются как социально-технические системы, представление информации в которых осуществляется на основе экономических критериев, как людьми, так и информационно — коммуникационными технологиями. Они подготавливают, обрабатывают, хранят и передают данные и информацию. Информационные системы включают интерфейсы передачи данных, автоматизацию процессов для поддержки непрерывной проверки процесса с использованием технологий для мониторинга и прогнозирования процессов и запасов в режиме реального времени [3].

По прогнозам аналитического центра IDC, к 2025 году число данных в мире вырастет в 10 раз. Аналитики считают, что 60% этой информации будут генерировать предприятия и компании, в то время как сейчас основной «поставщик» мировых данных — потребительский сектор.

Фармацевтическая отрасль одной из первых адаптируется к ситуации, когда конкурентная позиция и успешность бизнеса зависят от качества обработки и скорости использования бизнес-данных. Ведь исторически именно компании, производящие и продающие препараты, были основным потребителем услуг бизнес-анализа. Работа в высококонкурентной среде, динамичное изменение рынка, постоянное взаимодействие с регулирующими органами при почти непрерывных изменениях государственных стандартов и нормативов в этой области — все это заставляло руководителей фармпредприятий постоянно «держать руку на пульсе» и опираться на самые актуальные данные в управлении бизнесом.

Уже сегодня большинство фармкомпаний полностью автоматизировало управление данными в отделах маркетинга и продаж и развивает такие специфичные направления, как бизнес-аналитика по вторичным продажам, геомаркетинг и изучение эффектов маркетинговых и промо-активностей. Они умеют получать данные из всевозможных источников, понимают, каким образом правильно хранить информацию, чтобы получать быстрый доступ

к любой «цифре», и имеют четкие алгоритмы трансформации данных в отчеты различного формата [5]/

АКТУАЛЬНОСТЬ

Применение информационных технологий позволяет специалистам аптечных организаций находить выход из сложных ситуаций, связанных со спецификой их деятельности. Один из способов оптимизации экономических показателей предприятия — снижение постоянных затрат на фоне уменьшения сроков оборачиваемости товара. Для решения этой задачи автоматизированные системы управления товаром становятся практически незаменимым инструментом, позволяя на основе математических методов проанализировать структуру товара, определить наиболее «ходовые» и «непрофильные» позиции, сократить объемы закупок без вреда для товарооборота

Научная новизна проекта: Важным компонентом информационных систем в фармацевтической отрасли являются аналитические платформы, которые необходимы для стратегического планирования и прогнозирования продаж. Они позволяют оценить объем всего рынка, лекарственных препаратов и товаров медицинского назначения, отдельно взятых фармакотерапевтических групп, определить наиболее востребованные препараты, ведущие фармацевтические компании на рынке, долю розничного и государственного сегментов и т.д.

Новизна проекта заключается в изучении и дальнейшей интеграции в аптечный сегмент комплексных аналитических платформ, которые нацелены на построение точных прогнозов на основе большого объема релевантных аналитических данных из различных источников и позволяют повысить эффективность планирования ресурсов и снизить риски для организаций.

Практическое значение настоящего проекта заключается в разработке инструментария по использованию комплексных решений — интегрированных программно-аппаратных комплексов, рассчитанных на охват всех сторон деятельности аптечных сетей, обеспечивающих рациональное управление сложными объектами или процессами в соответствии с заданной целью.

ИДЕЯ ПРОЕКТА

Идея проекта — разработка системы прогнозирования товарных запасов фармацевтического ретейла на основе комплексных аналитических платформ.

Аналитические платформы представляют собой специализированное программное решение (или набор решений), которое содержит в себе все инструменты для осуществления процесса извлечения закономерностей из данных: средства консолидации информации в едином источнике (хранилище данных), извлечение, преобразование, трансформацию данных, алгоритмы.

Возможности автоматизированных систем, играющих заметную роль в управлении аптечными предприятиями:

- Анализ и прогнозирование спроса: краткосрочные и долгосрочные прогнозы в различных разрезах в условиях равномерного или вариативного спроса;
- Автоматическое формирование заказов на основе расчетов оптимальных перемещений товаров между складами с учетом затрат на логистику и времени перевозки;
- Расчёт и анализ ключевых показателей эффективности (КПЭ, КРП);

- Расчёт оптимального товарного запаса с учётом рисков дефицита, сроков годности, стоимости хранения, распродаж, сезонности и трендов, праздничных дней, стоимости денежных средств и других критериев;
- Эффективное управление ассортиментом: выявление топовых позиций по заданным критериям на основе кросс-АВС-ХУ/-анализа; нахождение проблемных товарных групп, ранжирование поставщиков с помощью анализа товарных групп и срезов; поиск неликвидных товаров, выбывшего ассортимента, сверхзапасов с использованием анализа ассортимента.

Анализ имеющихся аналитических платформ на рынке отражены в таблице 1.

Таблица 1. — Сравнение аналитических платформ

Критерии сравнения	Аналитические платформы							
	Loginom Community Edition	Forecast NOW	Deductor Academi	Форсайт. Аналитическая платформа».	Streamline	Modus Запасы	БЭ.Аналитика	Google Студия данных
Производитель/страна	Loginom Company, Россия	ООО «Инжэни-ус Тим», Россия	Loginom Company, Россия	Форсайт, Россия	Streamline, США	БиАй Про	Нетрика, Россия	Google, США
Наличие в российском реестре ПО	Включен	Включен	Включен	Включен	Не включен	Включен	Включен	Не включен
Наличие официального сайта на русском языке	+	+	+	+	+	+	+	+
Свободное ПО	Не предусмотрено	Не предусмотрено	Не предусмотрено	Не предусмотрено	Не предусмотрено	Не предусмотрено	Не предусмотрено	Не предусмотрено
Тарификация	По запросу, бесплатно, Ежемесячная оплата, Единовременная оплата	По запросу, Единовременная оплата, Оплата потребления	По запросу, Бесплатно	По запросу, Ежегодная оплата	По запросу	Бесплатно	Бесплатно	Бесплатно
Поддержка мобильных устройств	+	+			+	+		+

ОПИСАНИЕ ТЕХНИЧЕСКОЙ ПРОРАБОТКИ ИДЕИ

Внедрение аналитической комплексной модели формирует отчетность и динамику по следующим показателям:

- динамика продаж;
- продажи по месяцам, за год и по торговой точке;
- загруженность торговых точек;
- товары, дающие 80% выручки по месяцам и кварталам;

- загруженность торговых точек по дням месяца, недели, часам, суткам;
- самые продаваемые товары в различных группах факторов;
- бухгалтерский учет;
- заказ товара у поставщиков (широкий ассортимент и наличие большого числа поставщиков диктуют необходимость реализации электронного заказа с применением специальных возможностей для сравнения цен разных поставщиков);
- анализ товародвижения и формирование аналитических отчетов по разным группам товаров;
- регистрация и учет продаж.

Так как существующая учетная система испытывает нагрузки, компания постоянно расширяет свою сеть, было решено создать единый консолидированный источник — хранилище данных, которое послужит базой для многомерного OLAP-анализа и других видов анализа.

Автоматизированное управления товарными запасами аптечной организации

Существующие проблемы	Возможное решение
Неверные решения в области управления ТЗ неизбежно приводят к товарной дефектуре или, напротив, к высокому уровню товарных остатков, и, как следствие, к росту издержек организации.	Внедрение оптимальной управленческой модели прогнозирования нормативов товарных запасов фармацевтического ритейла на основе аналитических платформ, обеспечивающей получение максимальной прибыли при минимальных издержках.
Реализованные в российской фармацевтической практике проекты автоматизации управления товарным заказом аптечной организации в основном способствовали снижению сверхнормативного запаса и уменьшению временных затрат сотрудников, участвующих в процессе закупок	Использование комплексных решения - Интегрированные программно-аппаратные комплексы, рассчитанных на охват всех сторон деятельности аптечных сетей, обеспечивающих рациональное управление сложными объектами или процессами в соответствии с заданной целью.

Схема 1. Автоматизированное управления товарными запасами аптечной организации

Платформа позволяет быстро собирать разнородные данные, обрабатывать их с применением математических методов анализа и выводить визуализацию на любые дисплеи, включая мобильные устройства и экраны сверхвысокого разрешения.

В аналитической платформе присутствуют гибкие и развитые средства консолидации, включающие богатые интеграционные механизмы с промышленными источниками данных, инструменты очистки и преобразования структурированных данных и их последующее хранение в едином источнике в специальном многомерном виде — в хранилище данных. Модели, описывающие выявленные закономерности и правила, прогнозы также хранятся в специальном источнике данных — репозитории моделей.

Платформа относится к решениям класса Enterprise BI, развивается в рамках трендов цифровой трансформации экономики и может выступать технологическим базисом для создания бизнес-приложений любой сложности в организациях фармацевтического ритейла

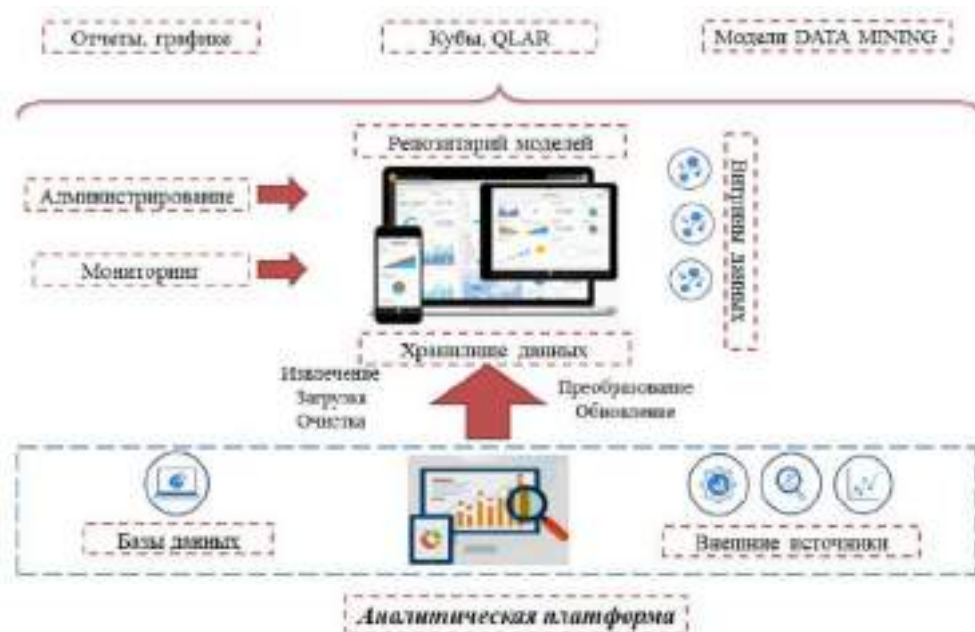


Схема 2. Типовая схема системы на базе аналитической платформы

Возможности комплексных платформ:

- Быстрая интеграция данных помогает всестороннему анализу данных;
- Поддержка большого количества источников данных практически из всех баз данных;
- Удобное подключение к базе данных одним щелчком мыши без необходимости программирования;
- Простота объединения данных из ERP/OA/MES и других корпоративных систем на одной платформе;

Широкий набор типов диаграмм представляют разнообразные эффекты визуализации:

- Диаграммы:
 - Линейная диаграмма;
 - Диаграмма с областями;
 - Нормированная диаграмма с областями;
 - Столбчатая диаграмма;
 - Нормированная столбчатая диаграмма;
 - Линейчатая диаграмма;
 - Нормированная линейчатая диаграмма;
 - Точечная диаграмма;
 - Круговая диаграмма;
 - Древовидная диаграмма.
1. Отображение показателей на географических картах наглядно визуализируют информацию. Интерактивные эффекты обеспечивают опыт визуализации.
 2. Работа с разными источниками: Google Sheets, CSV, ClickHouse, PostgreSQL, MySQL, Yandex Database, Яндекс.Метрики, Yandex.AppMetrica и др.
 3. Мощная функция ввода данных позволяет обновлять данные в режиме реального времени.
 4. Многочисленные типы виджетов поддерживают массовый ввод данных.
 5. Всесторонняя проверка данных обеспечивает соответствие данных.

6. Автономный ввод данных позволяет обновлять данные в любое время и в любом месте без необходимости подключения к Интернету.
7. Многоуровневая отчетность помогает быстро пройти процесс отчетности, утверждения и возврата данных.

ПЛАТФОРМА ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ КОРПОРАТИВНОГО УРОВНЯ

- Управление каталогом: единообразное обслуживание каталога отчетов и обложки;
- Управление полномочиями: процесс визуальной настройки, высокая степень детализации разрешений;
- Развертывание и интеграция: поддержка интеграции с различным программным обеспечением ERP и OA;
- Веб-портал корпоративной отчетности обеспечивает безопасную среду для управления отчетами, контроля доступа, автоматической отчетности и т.д.;

FineMobile позволяет пользователям отслеживать эффективность бизнеса и обновлять данные на мобильных устройствах в любое время и в любом месте.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПЛАТФОРМЫ

- Полностью отечественное программное обеспечение;
- Широкий набор аналитических инструментов;
- Формирование регламентных отчетов любой степени сложности;
- Высокая производительность, благодаря новым механизмам кэширования и технологии in-memory;
- Развитые средства продвинутой аналитики, моделирование и прогнозирование, интеллектуальный анализ данных;
- Интеграция с MS Office;
- Высокая степень защищенности данных благодаря современным инструментам разграничения доступа.

СЕГМЕНТАЦИЯ РЫНКА

Таблица 2. Описание сегментов рынка

№	Сегмент	Описание сегмента
1	Сегмент на рынке B2C (конечного потребителя):	Сотрудники розничного фармацевтического ритейла (провизоры, фармацевты)
2	Сегмент на рынке B2B (коммерческих компаний):	Фармацевтические компании, дистрибьюторы фармацевтического ритейла
3	Сегмент на рынке B2G (государственных органов и учреждений)	Департаменты, комитеты по обеспечению лекарственными препаратами при органах субъектов исполнительной власти

РАМ — ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ОБЪЕМ РЫНКА

По итогам восьми месяцев 2022 года объем аптечных продаж лекарственных препаратов и их отгрузок в государственном сегменте достиг 3,69 млрд упаковок на сумму 1435 млрд рублей.

Согласно мониторингу розничного коммерческого рынка, основанному на информации, полученной от операторов фискальных данных (ОФД), объем аптечных продаж лекарственных препаратов в августе 2022 г. составил 106 млрд рублей и 420 млн упаковок

TAM — общий объем целевого рынка

Количество аптечных учреждений на конец августа 2022 года достигло 73,5 тыс

SAM — доступный объем рынка

Количество аптечных учреждений на конец августа 2022 года в Санкт-Петербурге и Ленинградской области — 9 373.

SOM — реально достижимый объем рынка

В качестве площадки для внедрения выбрана крупнейшая аптечная сеть г. Санкт-Петербурга, которая насчитывает 1400 аптечных организаций.

БИЗНЕС-МОДЕЛЬ

При построении бизнес-модели были использованы данные опроса, которые подтвердили актуальность разработки системы прогнозирования товарных запасов фармацевтического ретейла на основе комплексных аналитических платформ и заинтересованность целевой аудитории в дальнейшем развитии продукта (Таблица 3.)

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОЕКТА

Для успешного развития компании требуется осуществление данных задач на достаточном уровне для создания репутации, развития и совершенствования продукта. Полученную прибыль (постоянные финансовые потоки) планируется вкладывать в совершенствование платформы, создания дополнительного функционала с учетом критики, предложений пользователей.

Основной подход в разработке на платформе строится по принципу low-code/no-code, что позволяет заказчику значительно сократить сроки разработки, а также обеспечить доработку с минимальным объемом программирования. На базе платформы разработано большое количество прикладных решений: продукты для управления бюджетированием, управления инвестиционными программами и проектами, консолидации отчетности, кредитный конвейер, ситуационные центры, решения для оптимизации производственной деятельности, предиктивного обслуживания, управления проверками, управления рисками, мобильный склад, голосовой помощник и многие другие.

РЯ-ПРОДВИЖЕНИЕ

Нашими основными потребителями являются работники аптечных организаций розничной торговли по России, медицинские работники узкого и широкого (терапевты) направления поликлинических и госпитальных профилей, дистрибьютеры фармацевтического ретейла.

Таблица 3.

<p>Основные партнеры</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Аптечные организации 2. Фармацевтические компании 3. Дистрибьютеры фармацевтического ритейла 	<p>Основные направления деятельности</p> <ul style="list-style-type: none"> § Проведение маркетинговых исследований, § Изучение потребностей потенциальных клиентов, изучение рынка, § Внедрение комплексных аналитических платформ в деятельность субъектов фармацевтического ритейла § Продвижение, таргетированная реклама, § Получение обратной связи от потребителей, § Доработка, усовершенствование платформ с учетом требований потребителей 	<p>Предлагаемые преимущества</p> <ul style="list-style-type: none"> § Полностью отечественное программное обеспечение, способное решать задачи импортозамещения § Широкий набор аналитических инструментов, обеспечивающих комплексное решение сложных управленческих задач § Высокая производительность, благодаря новым механизмам шифрования и технологии in-memory § Гибкие возможности анализа данных через веб, настольное и мобильное приложение с использованием встроенных и внешних визуализаторов 	<p>Онищенко с клиентами</p> <ul style="list-style-type: none"> § Автоматизированное обслуживание покупателей § Техподдержка пользователей (через онлайн-обращение или заказ звонка) 	<p>Сегменты клиентов</p> <p>Целевую аудиторию аналитических платформ можно разделить на несколько групп:</p> <ul style="list-style-type: none"> § Сотрудники розничного фармацевтического ритейла (провайзеры, фармацевты) § Фармацевтические компании, дистрибьюторы фармацевтического ритейла § Департаменты, комитеты по обеспечению лекарственными препаратами при органах субъектов исполнительной власти
<p>Основные ресурсы</p> <ul style="list-style-type: none"> § IT-персонал § Сервер § Склад продукции § Стартовый капитал § Инвестиции § Бренды фармацевтических компаний и медицинских организаций § Обладатели патентов на инновационные продукты (в мерсехмиеве) 	<p>Каналы продвижения</p> <ul style="list-style-type: none"> § Сайт § Приложение (в мерсехмиеве) 	<p>Потоки выручки</p> <ul style="list-style-type: none"> § Оплата размещения рекламы § Комиссия с продажи ПО § Прибыль от реализации продукции собственного производства (в мерсехмиеве) 	<p>Потоки выручки</p> <ul style="list-style-type: none"> § Оплата размещения рекламы § Комиссия с продажи ПО § Прибыль от реализации продукции собственного производства (в мерсехмиеве) 	<p>Активация</p>

ИСТОЧНИКИ ТРАФИКА

Всегда нужно знать, где находятся нужные клиенты и как можно до них дотянуться. Есть несколько типов источников трафика.

ПОИСКОВЫЕ СИСТЕМЫ

Самые популярные в России поисковые системы — это Яндекс и Google.

Есть два формата работы с ними:

- рекламная сеть поисковика (Google AdWords, Яндекс.Директ);
- поисковая оптимизация.

Продвижение услуги или продукта может быть в виде рекламы, объявления, публикации или графических материалов.

Нужно учесть специфику площадки: прямая реклама никому не интересна. Предпочтительнее обзор услуги, некая история, в которой отражаем полезность продукта.

ОФФЛАЙН-ИСТОЧНИКИ

Форматы:

- визитки,
- раздаточные материалы,
- тематические конференции и выставки и др.

ПЛОЩАДКИ КОНВЕРТАЦИИ

Площадка конвертации — место, куда человек попадает при нажатии на рекламу перехода по ней. Есть несколько типов площадок.

Сайт

Есть несколько путей создания сайта:

- онлайн-конструктор сайтов,
- заказ в веб-студии,
- заказ у программиста.

На сайте должна быть вся необходимая информация: цены, контакты, перечень услуг, преимущества.

Лендинг

Это одностраничный сайт с определенным форматом преподнесения информации. Это не полноценный сайт, не главная страница, не замена сайта.

Лендинг создается под конкретный источник трафика: либо под конкретный поисковый запрос, либо под узкую целевую аудиторию.

Цель лендинга — показать адресное предложение, фокус на основном действии, адаптации под нужды конкретной группы пользователей.

Есть несколько путей создания лендингов:

- онлайн-конструктор,
- заказ в веб-студии,
- заказ у программиста или самостоятельно.

В нашем случае, потребитель при нажатии на рекламу будет переходить сразу на платформу (в зависимости и ОС, установленной на телефоне), где будет отображаться основная информация рейтинговая оценка потребителя и отзывы.

КОММУНИКАЦИЯ С КЛИЕНТАМИ

Лиды формируют электронную базу, с которой нужно работать через доступные каналы.

Канал электронной почты

Форматы:

- автоматические рассылки при поступлении лида в базу для сохранения «отношений» с клиентом;
- рассылки по базе с новыми предложениями. Важно не путать со спамом, а делать рассылки тем, кто дал на это свое согласие.

Статистика и показатели в интернет-маркетинге

Сбор и анализ статистики и показателей — условие для успешного развития бизнеса.

Системы статистики

Сбор статистики осуществляется в:

- Яндекс.Директ,
- Google AdWords или во встроенных в сайты инструментах.

ИЗМЕРЯЕМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Как правило, измеряется стоимость «клика», а затем по ней рассчитывается стоимость одного лида и одной продажи.

Интерпретация данных

Числовые методы интерпретации данных точны и верны в интернет-маркетинге.

Есть инструменты, помогающие в интерпретации данных, например,

- WebVisor,
- сплит-тестирование или А/В-тестирование.

Это один из самых простых способов интерпретации данных, придуманных маркетологами. Суть метода в том, что пользователей делят случайным образом на несколько групп, одной группе показывают, например, основной лендинг, а остальным — с какими-либо изменениями. Системы статистики посчитают, на каком лендинге совершили большее количество целевых действий и процент конверсии. Таким образом, можно понять, какой вариант эффективнее, и манипулировать конверсией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным А. Лаврентьевой [5], руководители фармацевтических компаний выделяют следующие основные факторы, препятствующие внедрению цифровых технологий в фармацевтическую деятельность:

- дефицит специалистов необходимой квалификации (63%);
- устаревшие технологии (59%);
- отсутствие интеграции новых и существующих технологий и данных (57%).

Кроме того, учитывая традиционный консерватизм российского фармацевтического рынка, очевидно, что большинство его участников не до конца понимают важность внедрения передовых информационных решений в отрасль и демонстрируют сдержанно скептическое отношение к процессам её цифровизации.

В качестве ключевого метода интенсификации процессов цифровизации фармацевтической отрасли следует рассматривать правовые средства. В этой связи необходимо интегрировать плановые показатели, предусмотренные программой «Цифровая экономика Российской Федерации» [4], в концепции стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации до 2030 года.

В частности, внедрение таких перспективных комплексных аналитических платформ, позволит обеспечить оперативное принятие сложных решений с использованием больших данных и аналитических расчетов. Кроме того, использование алгоритмов машинного обучения позволит повысить эффективность планирования товарных ресурсов и снизить риски для организаций.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Указ Президента РФ «О Стратегии развития информационного общества в Российской Федерации на 2017-2030 годы» от 09.05.2017 № 203 // Собрание законодательства РФ, 15.05.2017, № 20, ст. 2901.
2. Распоряжение Правительства РФ «Об утверждении Стратегии инновационного развития Российской Федерации на период до 2020 года» от 08.12.2011 № 2227-р (ред. от 18.10.2018) // Собрание законодательства РФ, 02.01.2012, № 1, ст. 216.
3. Распоряжение Правительства РФ «Об утверждении программы «Цифровая экономика Российской Федерации» от 28 июля 2017 г. (Режим доступа URL: <http://static.government.ru/media/files/9gFM4FHj4PsB79I5v7yLVuPgu4bvR7M0.pdf>)
4. Паспорт национального проекта «Национальная программа «Цифровая экономика Российской Федерации» (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 04.06.2019 № 7
5. Лаврентьева А. Цифровизация в здравоохранении и фармацевтической отрасли — QuoVadis? Ремедиум. 2018. № S13. С. 202-209.
6. Смирнов Ф. А. Трансформация мировой финансовой системы: блокчейн, «умные контракты» и внебиржевые деривативы. Аудитор. 2017. № 6. С. 49-54.

РАЗРАБОТКА ОНЛАЙН-СЕРВИСА «ЭЛЕКТРОННЫЙ ПРИВИВОЧНЫЙ СЕРТИФИКАТ» (ПОБЕДИТЕЛЬ)

Организация: ФГБОУ ВО Кубгму Минздрава России

Проектная команда: Чупрынин Г.П.¹, Мелконян К.И.²

1. Младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

2. Студент 2 курса ФГБОУ ВО КубГУ

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время цифровизация системы здравоохранения в Российской Федерации обозначена Национальным проектом «Здравоохранение» как одна из ключевых задач социально-экономического развития государства [1]. В рамках проекта весьма важным является переход граждан РФ к цифровым медицинским услугам, что решит ряд важных проблем, создаваемых бумажной документацией, и послужит хорошим стимулом к сохранению своего здоровья за счет удобного пользования сервисами, оказывающими медицинские услуги. Использование цифровых документов, программных систем для работы с медицинскими данными реализовано во многих лечебных учреждениях зарубежных стран [2-4]. Интеграция в медицинские учреждения электронных медицинских карт (ЭМК) имеет ряд существенных преимуществ как для врачей и медперсонала, так и для пациентов, имеющих электронные медицинские карты. В результате сокращается время для сбора данных о пациенте, а возможность хранения и быстрого использования информации о предыдущих и текущих заболеваниях повышает эффективность терапии. Помимо этого, ЭМК позволяют контролировать правильность организации лечебно-диагностического процесса, составлять рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению пациента и диспансерному наблюдению за ним и другие манипуляции [5].

Одним из наиболее эффективно реализованных цифровых решений в системе здравоохранения является всероссийский информационный портал «Госуслуги» (gosuslugi.ru), на котором имеется возможность получить ряд медицинских услуг дистанционно и найти нужную информацию по некоторым медицинским вопросам благодаря единой информационной базе.

Однако важно заметить, что, несмотря на внедрение IT-технологий до сих пор существует ряд проблем, одной из которых является отсутствие электронного сертификата прививок. Такой сертификат является важным медицинским документом, содержащим сведения о проведенных прививках и вакцинах, а также особенностях иммунной системы человека. Значимость разработки цифрового прививочного сертификата хорошо демонстрируется широким спектром проблем при пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) [6-7]. Например, трудность его восстановления при потере, сложность мониторинга ревакцинации, трудность определения «набора прививок» для трудоустройства на работу сигнализирует об острой необходимости реализации данного проекта. Следует также отметить, что применение цифровой версии позволит создать систематизированную базу пациентов с регулярным уведомлением о ревакцинации и формированием статистики вакцинации населения, что может потенциально помочь в прогнозировании выпуска и поставки доз вакцин.

Таким образом, данный проект нацелен на создание систематизированной базы обязательных электронных прививочных сертификатов.

Главная идея проекта — разработать онлайн-сервис, задачей которого является реализация возможности получения цифровой версии прививочного сертификата взамен бумажного образца для каждого гражданина РФ. Это упростит процедуру вакцинации, улучшит логистику для центров вакцинирования за счет систематизации записей и обеспечит электронную базу данных о прививках всех граждан РФ. Очень хорошим примером цифрового решения для медицинских документов является сервис «Электронная медицинская карта», для жителей Москвы (mos.ru/city/projects/medcarta/). Сервис позволяет получить и хранить большой спектр информации о своем здоровье и здоровье своих детей дистанционно. Применение подобных проектов лишь подтверждает потенциальную пользу и своевременность нашего проекта. На первом месте проекта стоит реализация таких важных характеристик как: удобство, простота, актуальность.

Простотой интерфейса, а также возможность использования сервиса, как с компьютера, так и с мобильного устройства создадут комфортные условия, чтобы каждый пользователь смог легко освоить сервис, получить требуемую ему услугу или информацию и остаться довольным работой сервиса. Раздел «актуальная информация» позволит пользователю получить всю необходимую информацию, касающуюся оказания услуг вакцинации, ревакцинации прививок, а также пояснение о необходимости вакцинации в простой и понятной форме. Возможность создания цифрового документа для ребенка, реализация просмотра наличия и срока ревакцинации прививок у него, является важным преимуществом цифрового варианта сертификата, так как благодаря этому родителям станет значительно проще при подготовке ребенка для устройства в школу или зачисления в университет/колледж, без риска того, что ценный документ может быть утерян. Создание возможности удаленной записи на вакцинацию нужной вам или вашему ребенку прививки упростит и улучшит качество этой услуги, за счет систематизации очередей, прогнозирования количества необходимых доз вакцины, уменьшение времени регистрации пациента благодаря электронному заполнению данных пациента. Кроме этого, цифровая регистрация в перспективе может автоматизировать сбор и систематизацию данных о степени вакцинирования населения, а также выявить статистику наличия или отсутствия прививок у граждан РФ. Для возможности мониторинга за своим состоянием после вакцинации и фиксации своего самочувствия, в сервис будет добавлен раздел «мой дневник здоровья», данный раздел следует добавить исходя из положительного примера запуска аналогичного раздела на портале «Госуслуги» (gosuslugi.ru), дневника самонаблюдения после вакцинации от COVID-19.

Этот проект может послужить мотивацией для заботы о собственном здоровье, вследствие повышения качества медицинских услуг, устранение ряда проблем, связанных с бумажной документацией, что потенциально снизит негативную оценку пациентов. Актуальная информация о центрах вакцинации, сроках действия различных прививок и справочная информация о том, для чего нужно ставить прививку и в каком возрасте, упростит информирование населения о важности и необходимости вакцинации.

ПУТЬ ДОСТИЖЕНИЯ

Для реализации данной идеи необходимо осуществить следующие задачи:

- Разработать программное обеспечение с поддержкой базы данных для создания системы хранения массивной информации о пользователях;
- Разработать удобный дизайн интерфейса, который будет простым для освоения и работы пользователя, включая детей и людей пожилого возраста;

- Обеспечить оптимизированную работу в распространённых браузерах (Яндекс, Opera, Google Chrome, Safari);
- Адаптировать браузерную версию сервиса для возможности использования его в мобильном приложении;
- Реализовать возможность создания личного кабинета пользователя с интеграцией его данных в сервис «Госуслуги» для упрощения составления единой базы личных данных гражданина РФ;
- Интегрировать в сервис возможность записи, выбора даты и информирования о месте оказания вакцинации для пользователей;
- Обеспечить эффективную техническую службу поддержки сервиса;
- Реализовать систему сбора статистических данных о количестве сделанных прививок для мониторинга вакцинации населения РФ;
- Обеспечить возможность уведомления пользователя о необходимости ревакцинации, просмотра данных о имеющихся и требуемых прививках для трудоустройства на работу или зачисления в детский сад, школу и т.д.

Техническая сторона сервиса является одним из главных факторов для онлайн-сервиса. Для этого необходимо грамотное тестирование сервиса с моделированием большого трафика клиентов. Адаптивная версия сервиса к мобильному устройству устранила проблему мобильности получения информации, повысив уровень востребованности сервиса.

Проработка дизайна интерфейса следует уделить большое значение, так как ключевой задачей стоит создание простого, интуитивно понятного интерфейса, чтобы пользователь любой возрастной категории смог легко воспользоваться сервисом. Создание прототипа дизайна основано на дизайне сайта «Электронная медицинская карта (mos.ru/city/projects/medcarta/)». Рисунки 1-4 демонстрируют примерный дизайн сервиса.



Рисунок 1 — Пример цифрового отображения сертификата прививок

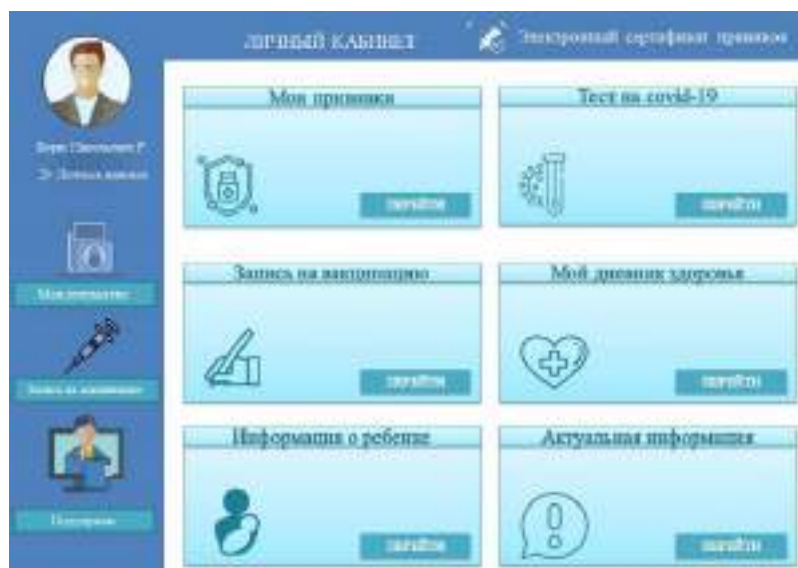


Рисунок 2 — Пример личного кабинета пользователя сервиса «Электронный сертификат прививок»



Рисунок 3 — Пример страницы входа в сервис «Электронный сертификат прививок»

МЕТОДЫ ПРОЕКТА

Для выполнения поставленной цели проведен анализ релевантных отечественных и зарубежных источников литературы, а также нормативно-правовых актов, действующих на территории РФ за период с 2016-2022 гг. Поиск литературы, проводился в научных библиотеках eLIBRARY, PubMed, Scopus Database по ключевым словам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цифровизация важных медицинских документов позволит создать единую базу данных, потенциально упрощающую работу для сферы здравоохранения благодаря систематизированной информации и возможности прямого взаимодействия. Кроме этого, использование цифровых данных в перспективе позволит упростить работу врачам, уменьшив рутинную бумажную работу за счёт автоматизации процессов сбора и классификации медицинской информации. Информатизация медицинской сферы содействует развитию телемедицины в странах, внедрению удаленного консультирования, скорой помощи онлайн и других новых технологий в сфере здравоохранения. Данный проект позволит создать единую все-

российскую систему электронной сертификации, что потенциально обеспечит удобный мониторинг уровня вакцинации и ревакцинации населения, упростит процедуру получения сертификата, облегчит получение информации населения о необходимом наборе прививок и решит проблему восстановления сертификата при потере. Таким образом, проект потенциально улучшит отношение населения РФ к вакцинированию и прививкам за счет реализации простого удобного сервиса, информирования о необходимости вакцинации, модернизирует систему сбора информационной статистики о количестве привитых граждан и как результат, позволит увеличить мотивацию населения к соблюдению здорового образа жизни.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 № 16) // СПС Консультант Плюс [Электронный ресурс]. — режим доступа: <http://www.consultant.ru/>
2. Merlière Y. The shared medical record, a digital health record for all / Y. Merlière // *Soins; la Revue de Reference Infirmiere*. — 2020. — V. 65. — №. 842. — P. 29-32.
3. Enaizan O. Electronic medical record systems: Decision support examination framework for individual, security and privacy concerns using multi-perspective analysis / O. Enaizan, A.A Zaidan, N.H.M Alwi, B.B. Zaidan, M.A. Alsalem, O.S. Albahri, A.S. Albahri // *Health and Technology*. — 2020. — V. 10. — №. 3. — P. 795-822.
4. Ayaad O. The role of electronic medical records in improving the quality of health care services: comparative study / O. Ayaad, A. Alloubani, E.A. Alhajaa, M. Farhan, S. Abuseif, A.A. Hroub, L.A. Zaheya // *International journal of medical informatics*. — 2019. — V. 127. — P. 63-67.
5. Абрамов В.И., Малей В.А. Перспективы применения электронных медицинских карт / В.И. Абрамов, В.А. Малей // *Оригинальные исследования*. — 2020. — Т. 10. — №. 5. — С. 64-69.
6. Țăran A.M. Challenges and Drawbacks of the EU Medical System Generated by the COVID-19 Pandemic in the Field of Health Systems' Digitalization / A.M. Țăran, L. Mustea, S. Vătavu, O.R. Lobonț, M.M. Luca // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. — 2022. — V. 19. — №. 9. — P. 4950.
7. Мамедьяров З.А. Ускорение цифровизации на фоне пандемии: мировой опыт и Россия / З.А. Мамедьяров // *Контурсы глобальных трансформаций: политика, экономика, право*. — 2021. — Т. 14. — №. 4. — С. 92-108.



МЕДИЦИНА
МОЛОДАЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА
«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

**ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ
РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ПО ЛЕЧЕНИЮ
И ПРОФИЛАКТИКЕ СОЦИАЛЬНО
ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

III



СОЮЗ 60+

Организация: ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, ОГБУЗ Поликлиника №3

Проектная команда: Айрапетов К.В.

ОПИСАНИЕ ПРОЕКТА

И для меня проект — первый шаг на пути формирования медико-социальной службы для людей старше 60 лет с привлечением врача гериатра. Проект дает возможность заявить о своих лидерских качествах, ведь должность управленца позволит привлечь большее количество структур к проблеме. Проблеме одиночества пожилых людей. Мой проект направлен на объединение людей, ваших отцов и матерей, бабушек и дедушек, в единое сообщество. В молодежной среде это называется социальная сеть. СОЮЗ 60+. Именно так называется мой проект. Я планирую собрать пожилых людей на базе санатория для объединения. Я планирую привлечь волонтерскую службу, связанную с пожилыми людьми, центр занятости, представителей духовенства, союза ветеранов, врачей-гериатров и неравнодушных смолян.

На первом этапе мы будем заниматься здоровьем пожилых людей. Ведь здоровье — это состояние полного физического, духовного и социального благополучия. Физические параметры мы будем оценивать методом биоимпендасометрии, денситометрии с целью выявления ранней диагностики саркопении и остеопении. Социальные параметры мы будем формировать с помощью волонтерской службы и вовлечением неравнодушных смолян: это организация чата для пожилых с вовлечением волонтера, который сможет консультировать по важным вопросам, организация мероприятий, направленных на формирование положительных эмоций и организация акций поддержки от неравнодушных смолян. Силу духа мы будем формировать вместе с союзом ветеранов и представителями духовенства. Многие пожилые люди говорят, что в Союзе было хорошо. Я хочу создать СОЮЗ, про который они скажут также.

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛГОРИТМОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА

Организация: ГБУЗ «НПКЦ ДИТ ДЗМ»

Проектная команда: Артюкова З.Р., Семенов Д.С.

ВВЕДЕНИЕ

Непрерывное развитие технологий здравоохранения привело к увеличению продолжительности жизни населения в Российской Федерации (РФ), что, в свою очередь, повлекло за собой рост количества пожилых пациентов, относящихся к группе риска по остеопорозу (ОП). К осложнениям ОП относятся низкоэнергетические переломы (НП), которые не только снижают качество жизни и могут привести к длительной утрате трудоспособности, но зачастую приводят к инвалидизации и летальным исходам, влекут значительные материальные издержки на лечение, реабилитацию и социальные выплаты [1].

На сегодняшний день проблемы, связанные с ОП, актуальны для 14 млн человек (10% населения страны) [2,3]. При этом риск развития ОП в РФ по сравнению с 2010 годом вырос на 18% и затрагивает 40 млн человек [4]. Ожидается, что к 2050 году данные показатели возрастут на 25% и, тем самым, группа риска по патологическим НП составит 50 млн человек.

Вследствие того, что ОП является «тихим» заболеванием, прогрессирует медленно и долго не манифестируется, неоспоримым является важность ранней диагностики ОП, в первую очередь, с использованием методов лучевой диагностики.

Изучается подход к диагностике ОП по данным рутинных рентгенологических исследований, выполненных по другим показаниям — оппортунистический скрининг [5–7] by using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA, в ходе которого, при исследовании компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и органов брюшной полости (ОБП) можно определить один из признаков ОП — наличие компрессионных переломов (КП) тел позвонков. При этом стоит отметить, что существует проблема гиподиагностики КП по данным рутинных рентгенологических исследований, связанная, вероятнее всего, с тем, что врачи-рентгенологи концентрируются на основной цели сканирования [8]. По данным Единого радиологического информационного сервиса (ЕРИС) г. Москвы при создании протоколов рутинных КТ исследований только 17% врачей-рентгенологов описывают КП. Данную проблему предлагается решить путем применения алгоритмов анализа изображений и автоматических уведомлений врача-рентгенолога о возможном присутствии КП тел позвонков у пациента. В этой связи, представляется перспективным применение сервисов искусственного интеллекта (ИИ) с целью диагностики ОП, а именно на наличие КП и идентификации снижения МПК по данным КТ-исследований, как дополнительный компонент профилактически КП [9–12].

Указом Президента Российской Федерации от 10.10.2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» утверждена Национальная стратегия развития ИИ на период до 2030 года. В целях исследования возможности использования в системе здравоохранения города Москвы методов поддержки принятия решений на основе результатов анализа данных с применением передовых инновационных технологий было

принято Постановление Правительства Москвы от 21 ноября 2019 г. N 1543-ПП «О проведении эксперимента по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы». В соответствии с Приказом Правительства Москвы Департамента Здравоохранения города Москвы от 19 февраля 2020 года N 142 «Об утверждении Порядка и условий проведения эксперимента по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы» на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» (далее — ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ») проводится эксперимент по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы (<https://mosmed.ai/ai/>). В рамках данного эксперимента с 2020 года было сформировано направление «Остеопороз».

В работе описан опыт тестирования и внедрения сервисов ИИ при анализе медицинских изображений по направлению «Остеопороз».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Схема тестирования и внедрения сервиса ИИ

До начала исследований была создана методология тестирования и внедрения сервиса ИИ по целевой патологии для оценки возможности использования в эксперименте. С этой целью, на первом этапе были разработаны базовые диагностические требования (БДТ) и базовые функциональные требования (БФТ) к работе ИИ сервисов. В БДТ установлена клиническая задача по данному направлению: определение наличия и локализации КП тел позвонков с деформацией более 25%, а также их дифференцировка по степени согласно классификации Genant [2,13]. Для улучшения диагностики ОП была сформирована дополнительная задача — выявление снижения МПК для тел позвонков (преимущественно поясничного отдела) и оценка соответствия с критериями American College of Radiology, 2018 revision (ACR 2018) и ISCD 2020 [14,15]. В БФТ указано, как должно выглядеть текстовое описание (DICOM SR), содержащее название сервиса, описание, заключение и руководство пользователя. Помимо этого, в области изображения должна отображаться дополнительная серия со скриншотом работы ИИ-сервиса с результатами, дублирующими DICOM SR.

Далее был определен порядок этапов тестирования и внедрения ИИ сервисов, включающий в себя последовательно — этапы функционального и калибровочного тестирования, этап апробации и этап опытной эксплуатации. Все этапы проводились в разных информационных системах хранения данных (контурах) ЕРИС г. Москвы. Также была сформирована экспертная рабочая группа из числа сотрудников ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ» по проверке работы сервисов ИИ на этапах тестирования, апробации и эксплуатации. Целью работы группы являлся мониторинг эффективности и качества выполнения клинической задачи сервисами ИИ.

Для этапов функционального и калибровочного тестирования экспертами были подготовлены специальные наборы данных (датасеты). На этапе функционального тестирования экспертами оценивалась корректность решения поставленной клинической задачи сервисом ИИ в соответствии с требованиями БДТ и БФТ. При наличии грубых замечаний к работе алгоритма экспертом в отчете подробно описывались недочеты, которые подкреплялись

скриншотами ошибок работы сервиса. По итогу каждого тестирования экспертами формировался отчет, который направлялся в компанию разработчиков сервиса ИИ.

На этапе калибровочного тестирования в отчет входили контролируемые параметры и характеристики, а именно метрики точности и время обработки исследований. При наличии ложноположительных или ложноотрицательных результатов сервиса ИИ эксперт предоставлял комментарии по данным исследованиям со скриншотами, которые также отражались в отчете.

После прохождения этапов функционального и калибровочного тестирования сервис ИИ допускался на этап трехмесячной апробации в различных медицинских организациях (МО). Для оценки эффективности и качества выполнения клинической задачи экспертам направлялись 20 случайно отобранных исследований с результатами их мониторинга сервисом ИИ. Параметры, которые оценивались экспертами, представлены в таблице 1. Мониторинг осуществлялся каждые 3 недели, после чего формировался отчет, который направлялся в компанию разработчиков сервиса ИИ.

Таблица 1 — Параметры, которые учитывались при проведении мониторинга экспертами на этапе апробации и опытной эксплуатации

Справочник дефектов	
Описание	Комментарии
дефекты, связанные с отображением области изображений	<ul style="list-style-type: none"> • изображения в дополнительной серии обрезаны; • яркость/контрастность дополнительной серии не соответствует оригинальному изображению; • проанализированы не все необходимые изображения; • отсутствие предупреждающей надписи: «Только для использования в исследовательских/научных целях»; • изменение оригинальной серии исследования
иные нарушения целостности и содержимого файлов с результатами исследований, обуславливающие ограничение их диагностической интерпретации, в том числе	<ul style="list-style-type: none"> • разметка за пределами целевого органа; • проанализирована некорректная анатомическая область, проекция или серия
дефекты, связанные с клинической оценкой работы Сервиса ИИ	<ul style="list-style-type: none"> • ложноположительный результат; • ложноотрицательный результат или некорректная с клинической точки зрения работа Сервиса при осуществлении маркировки и формировании описания исследования
Прочее	<ul style="list-style-type: none"> • отсутствие дополнительной серии от ИИ-сервиса; • отсутствие DICOM SR от ИИ-сервиса; • наличие 2-х и более DICOM SR от одного и того же ИИ-сервиса; • отсутствие название ИИ-сервиса; • отсутствие сведений о версии ИИ-сервиса

Заключительный этап (опытной эксплуатации) состоял в подключении сервиса ИИ в МО после пробного периода. В течение всего периода эксплуатации один раз в месяц экспертами проводился мониторинг с целью оценки качества работы алгоритма ИИ. Количество случайных исследований увеличивалось до 80. После каждого мониторинга формировался отчет, идентичный отчету на этапе апробации.

СЕРВИСЫ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

В период с июня 2021 по июнь 2022 в эксперименте проходили тестирование два алгоритма ИИ от разных компаний-разработчиков.

Сервис ИИ №1, основанный на сверточных нейронных сетях (convolutional neuronal networks — CNN), осуществляет морфометрическую оценку [16]Springer Nature Switzerland AG. Vertebral body compression fractures are reliable early signs of osteoporosis. Though these fractures are visible on Computed Tomography (CT. Результаты работы сервиса ИИ №1 имеют вид реконструированного сагиттального среза толщиной 1 см в виде криволинейной проекции вдоль позвоночного столба. Сервис ИИ №1 автоматически определяет вентральный, срединный и дорсальный размеры тел позвонков с последующим расчетом степени компрессионной деформации по классификации Genant, где Genant 1 — деформация до 25%; Genant 2 — деформация 25–40%; Genant 3 — деформация от 40% (рисунок 1А) [17] respectively. Inadequate adjustment for degrees of freedom and use of arithmetic means instead of RMS averages may cause underestimation of true imprecision by up to 41% and 25% (for duplicate measurements. Степень деформации на дополнительной серии отмечена: красным — выраженная (более 40%), оранжевым — умеренная (от 25% до 40%), зеленым — слабая, или без деформации (менее 25%) (Рисунок 1Б).

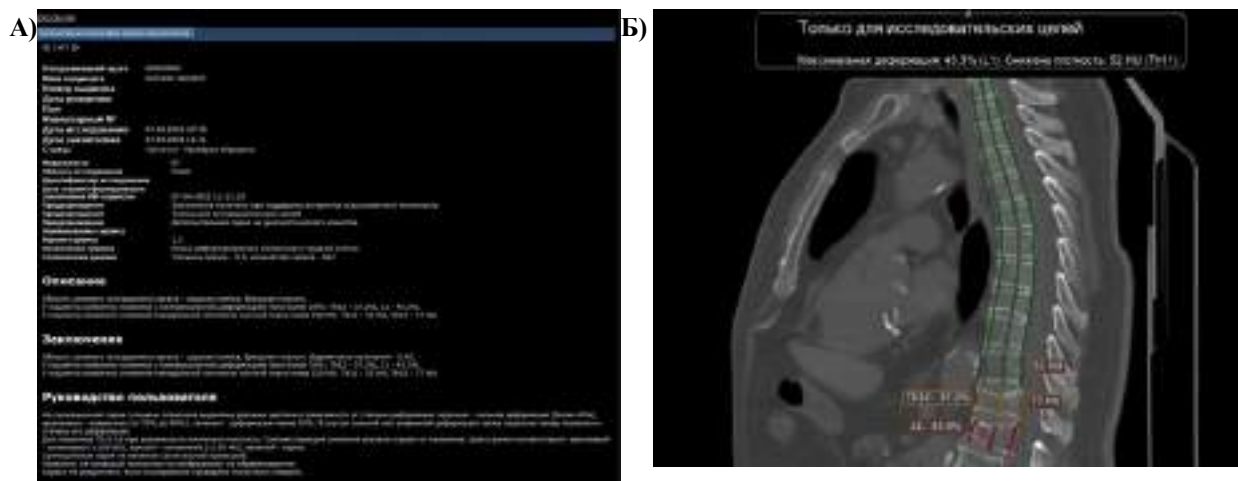


Рисунок 1 — Примеры работы сервиса ИИ №1: А — текстовое описание (DICOM SR); Б — дополнительная серия со скриншотом из КТ-исследования

Сервис ИИ №2 осуществляет полуколичественную оценку. Данный сервис также основан на CNN с последующим использованием рекуррентной нейронной сети (RNN) для прогнозирования наличия деформации тела позвонка (рисунок 2А) [9]. Работа сервиса ИИ №2 представлена в виде виртуального сагиттального среза, на котором отмечено тело позвонка с максимальной деформацией (рисунок 2Б). При отсутствии деформации в дополнительной серии отображается надпись: «Целевая патология не обнаружена».



Рисунок 2 — Примеры работы сервиса ИИ №2: А — текстовое описание (DICOM SR); Б — дополнительная серия со скриншотом из КТ-исследования.

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОЧНОСТИ

Проводилась оценка точности, чувствительности, специфичности и площади под характеристической кривой (ROC-кривая) работы сервисов ИИ. Все метрики оценивались в диапазоне от 0 до 1: $\leq 0,6$ — непригодно; $0,61-0,8$ — требуется доработка; $\geq 0,81$ — может быть допущено к клинической валидации. Помимо этого, оценивалось время, затрачиваемое на принятие исследования сервисом, его обработку и передачу результатов анализа по данным ЕРИС (<6,5 минуты).

Эксперты проводили клиническую оценку работы алгоритма: отмечали верность трактовки (полностью соответствует, некорректная оценка, ложноположительный результат, ложноотрицательный результат), локализации (полностью соответствует, некорректная оценка, ложноположительный результат, ложноотрицательный результат), а также наличие или отсутствие патологии по мнению эксперта. При наличии дефектов работы сервиса ИИ вкладывались скриншоты с пояснениями от экспертов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В подготовке датасета для функционального и калибровочного тестирования участвовали 4 врача-эксперта и 2 валидатора, которые обеспечивали достоверное мнение («ground truth»). Для этапа функционального тестирования экспертами были подготовлены 5 анонимизированных КТ-исследований с КП, полученными в контуре ЕРИСА — тестовый программно-аппаратный комплекс (ТПАК). В ходе данного этапа экспертами были отмечены следующие критические замечания для сервиса ИИ №2:

- наличие двух DICOM SR в одном исследовании;
- название дополнительной серии не соответствовало названию сервиса ИИ.

Некритические замечания были зафиксированы, как для сервиса ИИ №1, так и для сервиса ИИ №2. По заключению экспертов, оба сервиса прошли функциональное тестирование с условием устранения выявленных замечаний.

В калибровочный датасет вошли 100 пациентов (48 с КП и 52 — норма) из них 29 мужчин (возрастной показатель: медиана 76), 71 женщин (возрастной показатель: медиана 75). Подбор пациентов происходил таким образом, чтобы при возрастном распределении и распределении по полу отношение пациентов с и без КП составляло примерно 1:1.

Для усложнения задачи, в датасет включили исследования с различными сопутствующими патологиями. Так, из 100 клинических случаев в датасете, у 38 пациентов отмечался выраженный спондилез, у 36 — признаки сколиоза (не выше 2-й степени), 20 пациентов имели позвонки с вакуум-феноменом, у 3 пациентов отмечались выраженные обызвествления межпозвонковых дисков, у 9 пациентов отмечались значимые грыжи Шморля. Помимо этого, в датасет были включены 6 пациентов с патологическими переломами метастатической природы, 3 пациента имели имплантированные металлоконструкции.

Метрики точности и время обработки исследований для сервиса ИИ №1 составили: точность — 0,99 (с доверительным интервалом (ДИ) 0,94–1,0); чувствительность — 1,0 (ДИ 0,93–1,0); специфичность — 0,98 (ДИ 0,89–1,0); площади под ROC-кривой — 0,99; время — 50±29 с или 0,83 минуты. Метрики для сервиса ИИ №2 были равны: точность — 0,91 (ДИ 0,83–0,96); чувствительность — 0,86 (ДИ 0,72–0,95); специфичность — 0,87 (ДИ 0,85–0,99); площади под ROC-кривой — 0,91 (ДИ 0,85–0,96); время — 79±54 с или 1,3 минуты.

По результатам калибровочного тестирования на эталонном наборе данных функционал сервисов ИИ №1 и №2 соответствовал технологическим требованиям прохождения стадии тестирования. Критические замечания, выявленные в ходе функционального тестирования, у сервиса ИИ №2 устранены. Представленные сервисы ИИ были допущены к интеграции в продуктивный программно-аппаратный комплекс (ППАК).

Этап апробации для каждого сервиса длился 3 месяца, за это время в ходе мониторинга экспертами было сформировано по 4 отчета по каждому сервису.

Сервисом ИИ №1 проведен анализ 17 848 КТ-исследований пациентов группы риска по ОП (старше 50 лет) за данный этап, из них 80 случайно отобранных исследований были вручную проверенными экспертами. По результатам экспертных мониторингов диагностическая ценность и качество работы выглядит следующим образом:

- бинарная оценка для 60 исследований — в 97% эксперт согласен с заключением сервиса и в 100% эксперт согласен с локализацией, которую отметил сервис;
- расширенная оценка для 20 исследований — трактовка полностью верная в 90% исследованиях, трактовка не полностью верная — 5%, ошибочная трактовка — 5%, отмечены все и только целевые находки — 85%, локализованы не все целевые находки — 5%, лишняя находка в целевом органе — 10%, некорректное оконтуривание — 5%.

По результатам этапа апробации было принято решение, что Сервис ИИ №1 продолжает участие в эксперименте.

Сервис ИИ №2 проанализировал 4823 КТ-исследований. По результатам экспертного мониторинга диагностическая ценность и качество работы выглядит следующим образом:

- бинарная оценка для 40 исследований — в 65% эксперт согласен с заключением сервиса и 80% эксперт согласен с локализацией, которую отметил сервис. Также экспертами были выявлены критические замечания — отсутствует работа сервиса в 6 случаях и у 30 исследований отсутствует DICOM SR, что не соответствует БФТ. Комментарии по выявленным дефектам были зафиксированы в отчётах и направлены в компанию разработчиков для их устранения и доработки алгоритма.
- расширенная оценка для двух этапов мониторинга 40 исследований представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Расширенная оценка работы сервиса ИИ №2

Период	Трактовка полностью верная	Трактовка не полностью верная	Ошибочная трактовка	Отмечены все и только целевые находки	Локализованы не все целевые находки	Лишняя находка в целевом органе	Некорректное оконтуривание
09.07.2021 — 31.08.2021	40	10	50	20	0	55	0
01.09.2021 — 27.09.2021	65	5	30	65	10	25	0

Несмотря на то, что Сервис ИИ №2 продолжал предоставлять большое количество ложноположительных результатов, было продемонстрировано улучшение точности трактовки исследования и локализации целевой патологии. Помимо этого, разработчиками были оперативно устранены ранее указанные дефекты, что позволило сервису Б продолжить участие в эксперименте.

В заключительном этапе опытной эксплуатации, который длился 7 месяцев (с 01.10.2021 по 29.04.2022) Сервис ИИ №1 проанализировал 59 482 исследований КТ ОГК в МО (амбулаторный и стационарный кластер) г. Москвы. Каждый месяц эксперты проводили мониторинг работы сервиса, таким образом 360 исследований прошли ручной контроль. Сервис ИИ №1 трактовал полностью верно исследование, т. е. выявлял или не выявлял целевую патологию в 93% случаях (в 334 исследованиях из 360). Однако отмечено 14 исследований с ложноположительными результатами (выявление компрессионной деформации >25% у пациента без целевой патологии) и 12 исследований с некорректной оценкой, как локализации, так и трактовки. Часто встречаемые ошибки работы сервиса ИИ №1 продемонстрированы на рисунке 3. В процессе проведения мониторинга было продемонстрировано улучшение работы алгоритма, которое проявлялось повышением диагностической точности за счёт снижения количества ложноположительных результатов в сложных случаях.

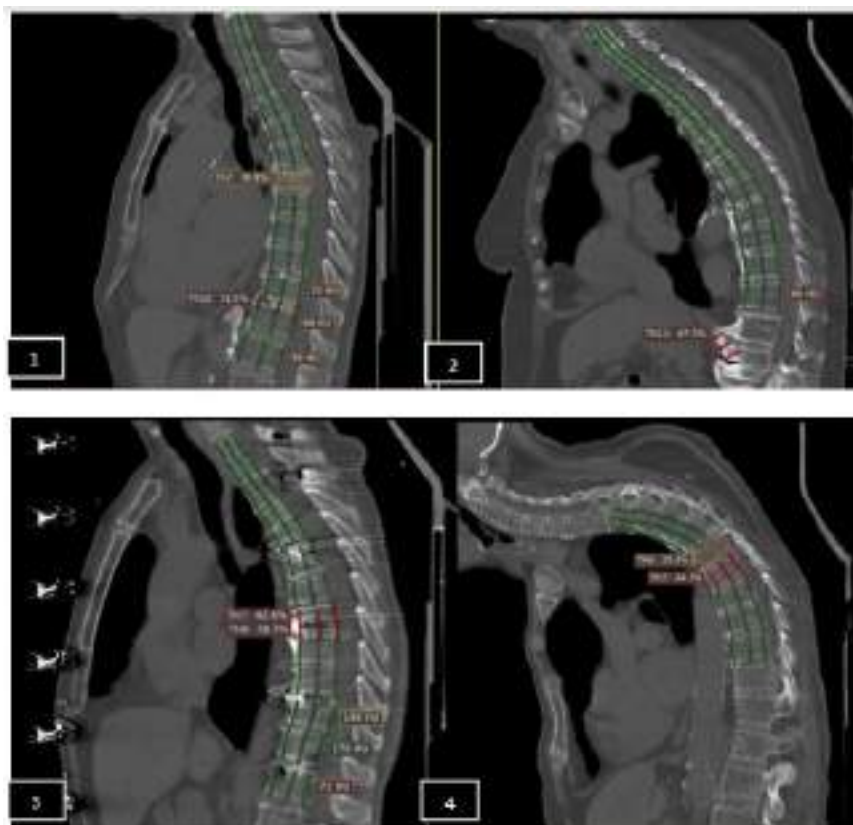


Рисунок 3 — Примеры чаще всего встречающихся ошибок работы сервиса ИИ №1:

1) Ложноположительный результат — сервис отметил обызвествленный межпозвоночный диск как тело позвонка Th12 с компрессионной деформацией >40% (Genant 3); 2) Ложноположительный результат — сервис отметил выраженный спондилёз как тело позвонка Th12 с компрессионной деформацией >40% (Genant 3); 3) Ложноположительный результат — ошибочно сервисом выявлена компрессионная деформация >40% (Genant 3) тел позвонков Th7 и Th8 вследствие выраженных «ring artefacts» от неисправности детектора КТ сканера. Исследования с многочисленными артефактами от оборудования в последующем были исключены из мониторинга; 4) Некорректная оценка трактовки и локализации — сервис неправильно определил степень деформации тела позвонка Th7 (компрессионная деформация от 25% до 40% и должна быть выделена оранжевым) и не разметил все позвонки (Th11-L2), которые попали в область сканирования (с большой вероятностью из-за выраженного сколиоза у пациента).

Сервис ИИ №2 на этапе опытной эксплуатации за 8 месяцев (с 01.11.2021 по 30.06.2022) проанализировал 26 746 исследований КТ ОГК в МО. Из них 520 исследований прошли оценку экспертов. В результате было выявлено, что Сервис ИИ №2 трактовал полностью верно 406 исследований, что составляет 78% случаев. В каждом мониторинге в среднем было выявлено по 15 исследований с ложноположительным результатом. Помимо этого, было выявлено всего 4 исследования с ложноотрицательным результатом (т.е. при наличии целевой патологии, сервис её не отметил) и 11 исследований с некорректной оценкой локализации — чаще всего алгоритмом указывалось в дополнительной серии тело позвонка не с максимальной компрессионной деформацией. Часто встречаемые ошибки работы Сервиса ИИ №2 представлены на рисунке 4.

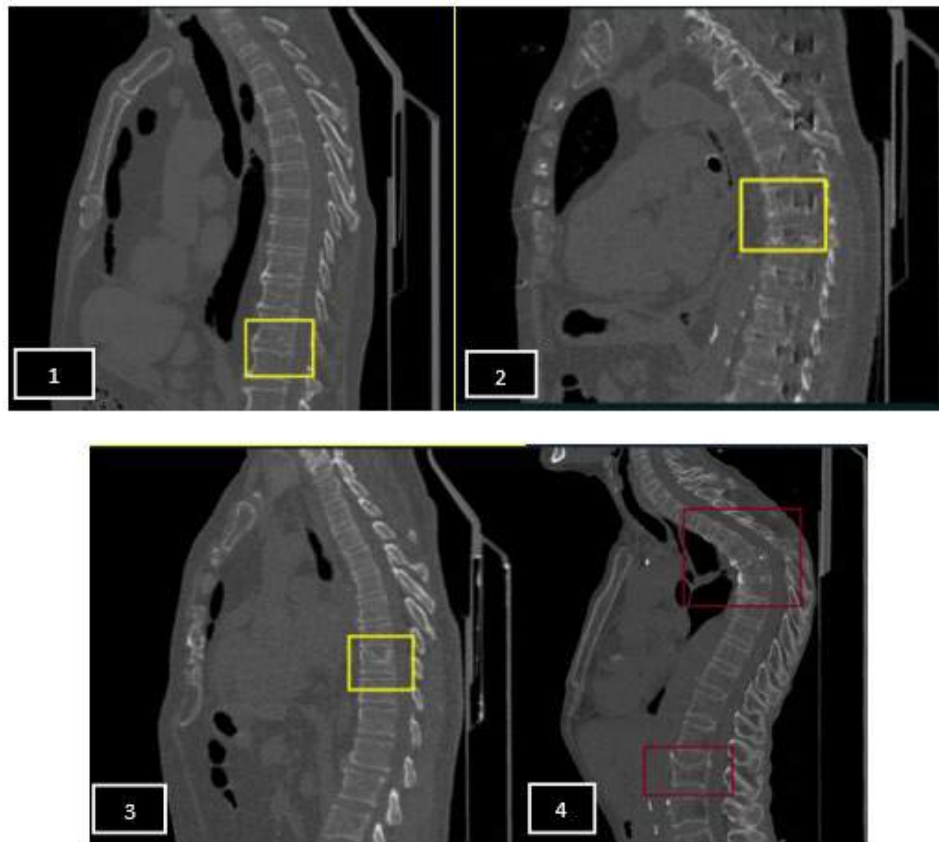


Рисунок 4 — Примеры чаще всего встречаемых ошибок работы сервиса ИИ №2:

1) Ложноположительный результат и некорректная оценка локализации — отсутствуют компрессионная деформацией >25%. Также некорректно сервисом указан метка целевой патологии (между телом позвонка Th12 и L1); 2) Ложноположительный результат — ошибочно сервисом выявлена компрессионная деформация >25% тела позвонка Th8, вследствие выраженных «ring artefacts» от неисправности детектора КТ сканера. Исследования с многочисленными артефактами от оборудования в последующем были исключены из мониторинга; 3) Ложноположительный результат — отсутствует компрессионная деформация >25% тела позвонка Th9. В данном случае грыжа Шморля; 4) Ложноотрицательный результат — сервис не отметил компрессионную деформацию тел позвонков более 25% (Th2, Th3, Th4, Th5, Th6, Th7, L2) — отметки сделаны экспертом. Вероятнее всего из-за выраженного сколиоза у пациента.

В ходе мониторинга отмечены различия морфометрической и полуколичественной оценки определения наличия и локализации КП тел позвонков с деформацией более 25% сервисами ИИ. При решении поставленной клинической задачи морфометрический подход превосходит полуколичественную оценку по причине более точного измерения компрессионной деформации и, тем самым, минимизации ложноположительных результатов. Зарубежными коллегами отмечено, что прогностическим значением является компрессионная деформация >25% (Genant 2–3) [5,18]. Однако, в ходе мониторингов экспертами также было отмечено, что не каждая компрессионная деформация >25% (Genant 2–3) является КП. Но при выборе только показателя деформации >40% (Genant 3), большая вероятность пропуска целевой патологии. При данных условиях сервис ИИ №1 на эксплуатационном этапе продемонстрировал высокую специфичность 0,97 и низкую чувствительность 0,52 в диагностике целевой патологии, что свидетельствует о пропуске в половине случаев. Необ-

ходимо продолжить исследование в определении оптимального порога дифференцировки компрессионной деформации и КП. Кроме того, установлено, что сервисы ИИ обнаруживают компрессионную деформацию, не связанную с ОП: кифотическая деформация в грудном отделе позвоночника, особенности строения шейных позвонков. Обращение внимания на данное наблюдение поможет в формировании последующих эталонных наборов данных и в обучении других сервисов ИИ на более отличных друг от друга исследованиях (норма и КП) для конкретизации целевой патологии. Удобный и доступный интерфейс текстового описания и дополнительной серии, которые создают сервисы ИИ, помогут снизить количество пропусков КП врачами-рентгенологами при рутинных КТ исследованиях. В перспективе рассматривается использование данных сервисов в оппортунистическом скрининге ОП в целях предотвращения осложнений, снижения затрат на лечение и летальных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эксперимент по использованию инновационных технологий в области компьютерного зрения для анализа медицинских изображений и дальнейшего применения в системе здравоохранения города Москвы абсолютно уникальный проект, который позволяет посмотреть на подходы ранней диагностики и скрининга различных заболеваний с новой стороны. Использование сервисов ИИ при оппортунистическом скрининге проставляется весьма важным и перспективным направлением в работе по диагностике социально-значимых заболеваний.

На примере сервисов ИИ по направлению «Остеопороз» продемонстрировано высокое качество диагностики и выполнение клинической задачи в выявлении КП. Вместе с тем, отмечается, что новое направление деятельности экспертов (врачей-рентгенологов) по валидации результатов работы сервисов ИИ на этапе их апробации и внедрения позволяет свести ошибки в работе алгоритмов к статистически незначимым показателям. При этом важно понимать, что сервисы ИИ не заменяют врача-рентгенолога, но представляют собой мощный современный инструмент в системе поддержки принятия врачебных решений.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Петрайкин А.В. и др. Анализ эффективности внедрения системы скрининга остеопороза // Менеджер здравоохранения. 2021. Т. 2. С. 31–39.
2. Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Остеопороз. 2021;105 с.
3. Лесняк О.М. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24, № 1. С. 155–168.
4. Лесняк О.М., Норой Л. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах восточной Европы и центральной Азии 2010. 2011. С. 1–68.
5. Alacreu E., Moratal D., Arana E. Opportunistic screening for osteoporosis by routine CT in Southern Europe // Osteoporosis International. Springer London, 2017. Т. 28, № 3. С. 983–990.
6. Ziemelewiecz T.J., Binkley N., Pickhardt P.J. Opportunistic Osteoporosis Screening: Addition of Quantitative CT Bone Mineral Density Evaluation to CT Colonography // Journal of the American College of Radiology. Elsevier, 2015. Т. 12, № 10. С. 1036–1041.
7. Rebello D. и др. Opportunistic screening for bone disease using abdominal CT scans obtained for other reasons in newly diagnosed IBD patients // Osteoporosis international:

- a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. *Osteoporos Int*, 2018. Т. 29, № 6. С. 1359–1366.
8. Lenchik L. и др. Diagnosis of Osteoporotic Vertebral Fractures: Importance of Recognition and Description by Radiologists // *American Journal of Roentgenology*. 2004. Т. 183, № 4. С. 949–958.
 9. Bar A. и др. Compression fractures detection on CT // *Medical Imaging 2017: Computer-Aided Diagnosis*. SPIE, 2017. Т. 10134. С. 1013440.
 10. Tomita N., Cheung Y.Y., Hassanpour S. Deep neural networks for automatic detection of osteoporotic vertebral fractures on CT scans // *Computers in Biology and Medicine*. Elsevier Ltd, 2018. Т. 98. С. 8–15.
 11. Savage R.H. и др. Utilizing Artificial Intelligence to Determine Bone Mineral Density Via Chest Computed Tomography // *Journal of Thoracic Imaging*. Lippincott Williams and Wilkins, 2020.
 12. Tang C. и др. CNN-based qualitative detection of bone mineral density via diagnostic CT slices for osteoporosis screening // *Osteoporosis International*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2021. Т. 32, № 5. С. 971–979.
 13. Genant H.K. и др. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique // *Journal of Bone and Mineral Research*. 1993. Т. 8, № 9. С. 1137–1148.
 14. Official Positions 2019 of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Adult [Электронный ресурс]. URL: <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions> (дата обращения: 30.08.2022).
 15. The American College of Radiology. ACR–SPR–SSR Practice Parameter for the Performance of Musculoskeletal Quantitative Computed Tomography (Qct) [Электронный ресурс]. 2018. Vol. 1076. P. 6.
 16. Pisov M. и др. Keypoints Localization for Joint Vertebra Detection and Fracture Severity Quantification // *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. 2020. Т. 12266 LNCS.
 17. Glüer C.C. и др. Accurate assessment of precision errors: How to measure the reproducibility of bone densitometry techniques // *Osteoporosis International*. Springer-Verlag, 1995. Т. 5, № 4. С. 262–270.
 18. Pickhardt P.J. и др. Opportunistic Screening for Osteoporosis Using Abdominal Computed Tomography Scans Obtained for Other Indications // *Annals of internal medicine*. NIH Public Access, 2013. Т. 158, № 8. С. 588.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАНЕЛИ «МИКРОБИОТА — СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ»

Организация: ФГБОУ ВО «Новгу»

**Проектная команда: Ковшин И.Г.¹, Малышева Н.Э.², Воробьева А.А.³, Кац А.В.⁴,
Никитина А.С., Мирзахмедова С.Е., Никитина Н.Н.⁵**

1. Старший лаборант Учебно-научного центра фундаментальной медицины, студент специальность Лечебное дело

2. Лаборант лаборатории «Биобанк, геномный инжиниринг», лаборант отдела молекулярно-генетических исследований Центра геномного инжиниринга, студент специальность Лечебное дело

3. Студент специальность Лечебное дело

4. Студент специальность Биология

5. Заведующая лабораторией «Биобанк, геномный инжиниринг», старший преподаватель кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Здоровье населения определяет значение для обеспечения устойчивого развития общества и экономики. В настоящее время создается новая модель организации медицинской помощи, сфокусированная на индивидуальном здоровье человека и основанная на доклиническом выявлении заболеваний и проведении профилактических мероприятий (4П-медицина: персонализация, предикция, превентивность, партисипативность).

Подход 4П-медицины направлен на снижение заболеваемости инфекционными и неинфекционными хроническими заболеваниями (сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и метаболического синдрома, онкологических заболеваний и др.) [2, 3].

При создании алгоритмов диагностики таких заболеваний необходимо выявлять молекулярные и клеточные сдвиги, персональные биомаркеры заболевания, создавая базы данных о физиологических и биохимических процессах, болезнях и состояниях конкретного пациента. Такие базы данных, основанные на анализе клинической информации и данных, полученных при изучении образцов биологического материала, после обработки используются для подтверждения диагноза, факторов риска заболевания, прогнозирования развития симптомов, разработки профилактической терапии [1].

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

4П — подход базируется на достижениях в области геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики и биоинформатики. На сегодняшний день пересматривается роль микробиома в развитии социально значимых заболеваний, проводится определение бактериальной нагрузки и поиск бактериальных мишеней как биологических маркеров предрасположенности к возникновению многих соматических заболеваний, в том числе и опухолевого процесса [2].

В последнее время появилось много специализированных информационных ресурсов. Это базы данных по протеомике, метаболомике, мутациям, метаболизму и регуляции, микробиологии, анатомии, биохимии и др.

На основе этих данных создаются специальные программы по различным нозологиям (например, по онкологическому профилю, кардиодиагнозу и т.д.). Полученные результаты в региональном масштабе можно использовать для разработки наиболее эффективных программ профилактики и лечения.

Программы можно разрабатывать для любых социально значимых заболеваний, что позволит вывести оказание медицинской помощи на качественно другой уровень.

ОСНОВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

Цель: определение бактериальной нагрузки и поиск бактериальных мишеней как биологических маркеров предрасположенности к возникновению соматических заболеваний, в том числе роли микробиома в развитии ожирения и метаболического процесса, канцерогенеза.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

- Обобщить основные факты влияния микробиоты на поддержание физиологических процессов в организме человека и на развитие различных патологических состояний
- Провести сравнительный анализ эффективности методов сохранения и выявления микроорганизмов в биологическом материале пациентов
- Собрать данные о роли микробиома в этиологии канцерогенеза; создать диагностическую панель по основным микробным маркерам
- Провести анализ микробиома в опухолях различной локализации.
- Собрать данные, разъясняющие роль микробиома в этиологии ожирения и метаболического синдрома; создать диагностическую панель по основным микробным маркерам

Провести анализ микробиома кишечника у пациентов с метаболическим синдромом; оценить потенциал диеты в профилактике ожирения с учетом микробиома

Разработать базу данных для одновременной интерпретации диагностически значимых биомаркеров (таксономических, метаболических, генетических и др) по признаку «предрасполагающие» и «прогностические» с целью оптимизации персонализированной диагностики заболеваний, в том числе опухолей.

ОПИСАНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ И ИТОГОВОГО РЕЗУЛЬТАТА

Среди возможностей, которые открывает появление такой региональной базы данных, перспективы проведения региональных исследований, в том числе генетических, механизмов патогенеза болезней, а также накопление информации об инфекционных агентах, циркулирующих в регионе.

Будет создано несколько приложений, каждое из которых содержит данные по различным нозологиям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо производства генотоксинов и синтеза патологических метаболитов, микробиота провоцирует изменения генов, которые модулируют начало и прогрессирование заболе-

ваний. Различные бактериальные метаболиты могут вызвать нестабильность генома человеческих клеток.

К этим патологиям относятся онкологические, аутоиммунные и метаболические заболевания, такие как ожирение и сахарный диабет 2 типа.

Анализ микробиома (его количество и равномерность распределения в конкретном локусе, ассоциированного в зависимости от генетики, местности, где живет каждый человек, индекса массы тела, диеты и других факторов окружающей среды и образа жизни), может позволить выявить микроорганизмы, присутствие которых специфично для определенных процессов или популяций.

Изучение микробиоты на разных стадиях заболевания, в том числе на разных стадиях онкологических заболеваний, необходимо для исследования влияния микроорганизмов на клиническую картину на разных стадиях процесса. Также, изучение микробиоты позволит выявить микроорганизмы, которые можно рассматривать в качестве биомаркеров указанных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Багиров Н. С., Петухов И. Н., Дмитриев Н. В., Григорьевская З. В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:56–69
2. А. Пальцев, Н.Н. Белушкина, Е.А. Чабан М.А. 4П-медицина как новая модель здравоохранения в Российской Федерации//ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение №2 2015, с.48 — 54
3. Пальцев М.А. Персонафицированная медицина //Наука в России. 2011. № 1. С. 12–17.
4. Maurice C, Haiser H, Turnbaugh P. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. Cell. 2013; 152:39–50
5. <http://www.epmanet.eu/>
6. <http://government.ru/docs/7257/>
7. https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12730?locale=ru_RU
8. https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/12730?locale=ru_RU
9. <http://www.hse.ru/data/2014/07/15/1312463362/Medicine.pdf>.

ВЫСОКОТОЧНЫЙ ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ГЕТЕРОГЕННЫХ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

Организация: ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский Федеральный Университет»

Проектная команда: Ляхова У.А.¹, Ляхов П.А.²

- 1. Аспирант, младший научный сотрудник кафедры математического моделирования, младший научный сотрудник отдела модулярных вычислений и искусственного интеллекта*
- 2. Кандидат физико-математических наук, заведующий кафедрой математического моделирования, заведующий отделом модулярных вычислений и искусственного интеллекта*

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день рак кожи является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в организме человека. Согласно статистике Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), за последнее десятилетие значительно возросла заболеваемость немеланомным и меланомным раком кожи [52]. Ежегодно регистрируется до 3 миллионов случаев немеланомного рака кожи [40] и около 140 тысяч случаев меланомного рака кожи [33]. Согласно статистике Фонда Рака Кожи (Skin Cancer Foundation) [53], каждый третий случай диагностированной злокачественной опухоли является раком кожи [45]. Это связано с тем, что основная масса населения стран Северного полушария Земли является обладателями I и II фототипов кожи по классификации Фитцпатрика [12]. Особенностью данных фототипов заключается в генетической неспособности к повышенному уровню ультрафиолетового излучения (УФ) [11] и в наибольшей склонности к развитию меланомы [36]. В современных условиях уменьшения толщины озонового слоя атмосферы УФ оказывает прямое воздействие на кожу, являясь фактором активации онкогенов. Подсчитано, что уменьшение озонового слоя на 10% приведет к дополнительным 300 000 случаев немеланомного и 4500 случаев меланомного рака кожи [39]. В регионах с высокой солнечной экспозицией раку кожи предшествует солнечный кератоз, диагностика которого может помочь предотвратить трансформацию пигментных поражений кожи в канцер-позитивную форму [16]. Пятилетняя выживаемость при меланоме, диагностированной на ранней стадии, составляет 95%. На более поздних стадиях диагностики, когда заболевание достигает лимфатических узлов и метастазирует в отдаленные органы, выживаемость больных составляет всего 27% [33]. Дерматоскопия является наиболее распространенным неинвазивным методом визуальной диагностики пигментных поражений кожи [2]. Дерматоскопические изображения имеют большой потенциал в ранней диагностике злокачественных пигментных новообразований, однако их интерпретация субъективна даже для квалифицированных дерматологов [5]. Средняя точность распознавания пигментных новообразований при помощи визуальных методов диагностики у практикующих врачей-дерматологов составляет примерно 65-75% [48]. Это связано с тем, что морфологические проявления у злокачественных и доброкачественных новообразований на ранних стадиях развития визуально плохо различимы [6].

На сегодняшний день медицина считается одним из стратегических и перспективных направлений эффективного внедрения систем на основе искусственного интеллекта [7]. Происходит совершенствование математических моделей и методов, а также увеличение объемов цифровой информации в различных областях медицины в связи с накоплением данных из электронных историй болезни, результатов лабораторных и инструментальных исследований, мобильных устройств для мониторинга физиологических функций человека и прочих [3]. Развитие технологий искусственного интеллекта позволило алгоритмам компьютерного анализа данных по эффективности сравняться и, в некоторых, задачах превзойти возможности человека [34]. Средняя точность у систем автоматизированной нейросетевого анализа дерматоскопических поражений кожи составляет около 85% [1, 14, 35, 38]. Поэтому в настоящее время существует большой интерес к разработке автоматизированных систем вспомогательной компьютерной диагностики, которые могут помочь дерматологам в клинической оценке различных случаев пигментных поражений кожи. Однако, проблемой применения искусственного интеллекта в области биомедицины является низкий уровень точности систем распознавания. Одним из возможных способов повышения показателя точности распознавания и классификации является применение этапов предварительной цифровой обработки данных, а также разработка более сложных систем интеллектуального анализа разнородных дерматологических данных. Объединение визуальных данных, сигналов, а также многомерных статистических данных о пациентах позволяет создать гетерогенные базы биомедицинской информации, которые могут быть использованы при построении интеллектуальных систем диагностики и поддержки принятия решений специалистов, медиков и клиницистов. Использование искусственного интеллекта в качестве основы для систем анализа и классификации гетерогенных биомедицинских данных даст возможность минимизировать воздействие человеческого фактора, а также позволит оказать помощь при принятии врачебных решений, расширить возможности раннего выявления и профилактики заболеваний и при этом сократить финансовые и ресурсные затраты [19].

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОЕКТА

Актуальность проекта заключается в разработке высокоточного программного комплекса интеллектуального анализа гетерогенных дерматологических данных для выявления потенциально злокачественных новообразований кожи. Несмотря на значительный прогресс во внедрении технологий искусственного интеллекта для анализа дерматологических данных, разработка нейросетевых систем различной сложности актуальна для достижения более высокой точности распознавания.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ПРОЕКТА

Заключается в том, что предлагаемый программный комплекс позволяет достичь более высоких уровней точности распознавания, чем аналогичные нейросетевые системы, за счет разработанного метода предварительной обработки дерматоскопических изображений, а также за счет использования разнородных данных. Использование предлагаемой системы врачами-дерматологами в качестве вспомогательного метода диагностики позволит минимизировать влияние человеческого фактора при принятии врачебных решений.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Улучшение точности интеллектуального анализа и классификации дерматологических данных для выявления потенциально злокачественных новообразований кожи.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ПРОЕКТА:

1. Разработка методов улучшения визуального качества многомерных дерматологических данных за счет применения цифровой фильтрации;
2. Разработка методов и алгоритмов предварительной обработки разнородных дерматологических данных;
3. Разработка систем интеллектуального анализа гетерогенных биомедицинских данных повышенной точности для классификации пигментных новообразований кожи;
4. Разработка веб-приложения для автоматизации процесса вывода мультимодальной системы нейросетевого распознавания поражений кожи на различные устройства с доступом к сети Internet.

Для достижения цели и решения поставленных задач были использованы методы математического и имитационного моделирования на сформированной выборке, включающей реальные изображения пигментных образований кожи, а также статистические данные для каждого снимка.

ВЫСОКОТОЧНЫЙ ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ГЕТЕРОГЕННЫХ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

Архитектура облачного веб-приложения на основе мультимодальной нейросетевой системы для распознавания пигментных поражений кожи

Предлагаемый вспомогательный диагностический инструмент представляет собой облачную нейросетевую систему, которая распознает пигментные поражения кожи при помощи методов искусственного интеллекта. На рисунке 1 показана предлагаемый программный комплекс, который состоит из клиентского устройства, веб-сайта для загрузки дерматологических данных и сервера, подключенного как к облачной базе данных, так и к скрипту, загружающему нейросетевую систему. Для корректной работы с предложенным программным комплексом пользователь загружает на сайт изображение и статистические данные с устройства. Сервер получает уведомление о загрузке и производит обработку данных с помощью скрипта для предварительной обработки данных и дальнейшего нейросетевого анализа. В результате нейросетевого распознавания пользователю предоставляются данные классификации по 10 диагностически-значимым категориям пигментных новообразований.

Скрипт предлагаемой мультимодальной нейросетевой системы анализа и классификации объединяет разнородные диагностические данные, представленные многомерными визуальными данными и статистическими данными пациентов. Схема мультимодальной нейросетевой системы классификации пигментных поражений кожи с этапом предварительной обработки разнородных данных представлена на рисунке 2.



Рисунок 1 — Архитектура облачного веб-приложения распознавания пигментных новообразований кожи

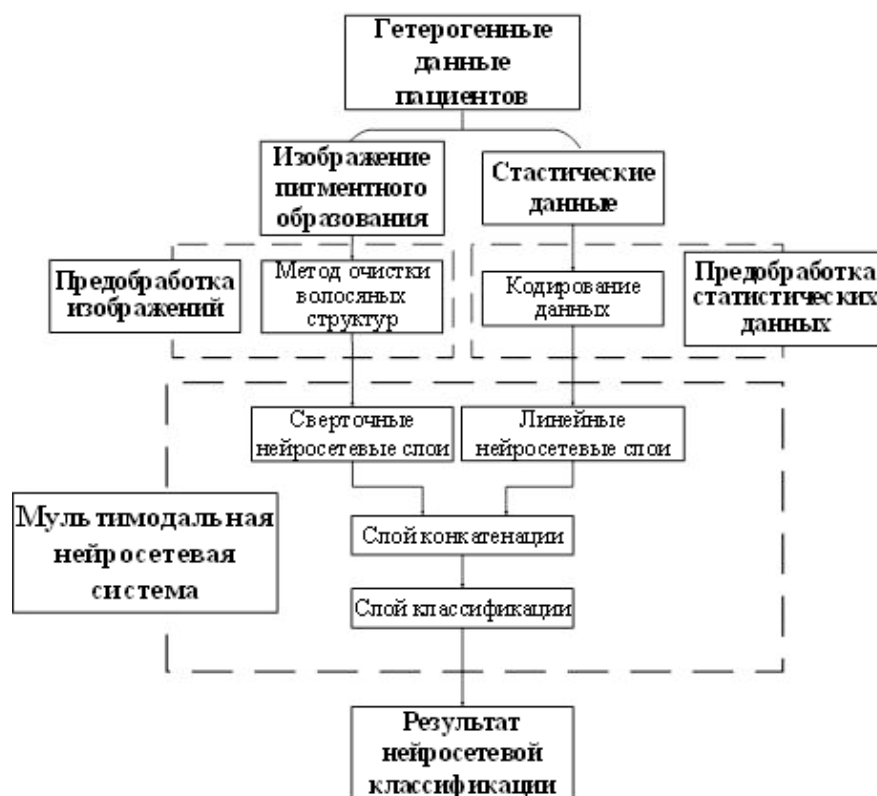


Рисунок 2 — Мультимодальная нейросетевая система классификации пигментных поражений кожи с предварительной обработкой разнородных данных

Многомерные визуальные данные проходят стадию предварительной обработки, которая идентифицирует и очищает структуры волос на изображениях пигментных поражений кожи. Статистические данные пациентов также проходят этап предварительной обработки при помощи быстрого кодирования для создания вектора признаков. Мультимодальная

нейросетевая система для распознавания пигментных поражений кожи состоит из двух архитектур нейронных сетей. Дерматоскопические изображения обрабатываются с использованием предварительно обученной архитектуры сверточной нейронной сети (СНС). Статистические метаданные обрабатываются с помощью линейной многослойной нейронной сети. Результирующий вектор признаков на выходе СНС и выходной сигнал линейной нейронной сети объединяются на слое конкатенации. Объединенный сигнал подается на слой для классификации. Выходным сигналом предлагаемой мультимодальной нейросетевой системы распознавания пигментных поражений кожи является процентное соотношение 10 по диагностически-значимым категориям. Пользователю выводится наиболее вероятная категория, к которой может относиться распознаваемое пигментное поражение кожи.

Метод идентификации и удаления волосяных структур с дерматоскопических изображений пигментных поражений кожи

Основным методом диагностики в области дерматологии является визуальный анализ пигментных новообразований. Наиболее широко используемым методом визуальной диагностики в дерматологии является дерматоскопия, которая представляет собой неинвазивный метод визуализации поверхности кожи с использованием светового увеличительного устройства и иммерсионной жидкости [37]. Статистика показывает, что использование метода дерматоскопии позволило повысить эффективность диагностики злокачественных новообразований на 50% [44]. Существенной проблемой при работе данным методом является возможное наличие волос на участке кожи с пигментным поражением, что может вызывать окклюзию. При изучении пигментных поражений наличие волос на изображениях может скрывать важную диагностическую информацию, тем самым снижая эффективность и качество результатов исследования. На рисунке 3 показаны дерматоскопические изображения пигментных поражений кожи с присутствующими структурами волос, которые вызывают окклюзию за счет изменения размера, формы поражения и текстуры изображения. При использовании систем автоматизированной диагностики наличие подобных шумовых искажений может кардинально изменить размер, форму, цвет и текстуру поражения, что значительно влияет на результат анализа. Очистка изображений от волос на этапе предварительной обработки является важным шагом в развитии автоматизированных диагностических систем [24].

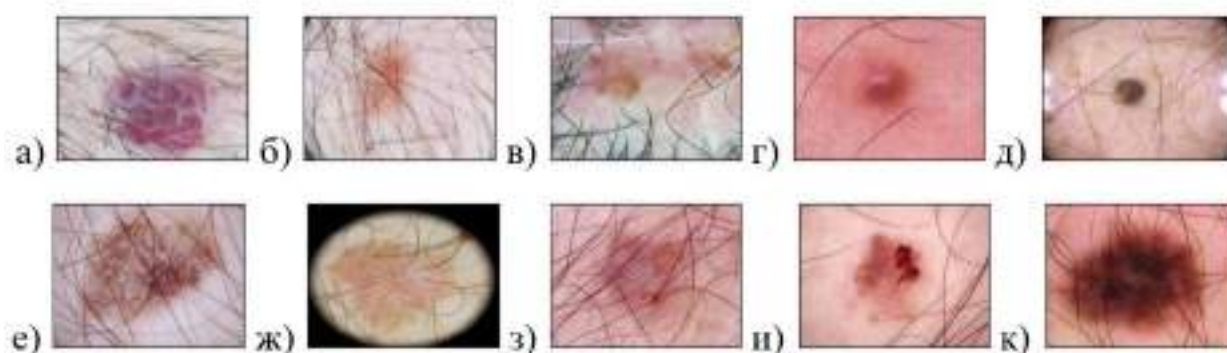


Рисунок 3 — Примеры изображений пигментных поражений кожи с присутствующими структурами волос: а) сосудистое поражение; б) невус; в) солнечное лентиго; г) дерматофиброма; д) себорейный кератоз; е) доброкачественный кератоз; ж) актинический кератоз; з) базалиома; и) плоскоклеточный рак; к) меланома

Наиболее очевидным решением данной проблемы является удаление видимой надкожной части волос режущим инструментом перед проведением дерматоскопического обследования. Подобный подход приводит к раздражению кожи, а также вызывает диффузные изменения цвета всего пигментного поражения, что искажает диагностически-значимые признаки в большей степени, чем наличие исходных волос. Альтернативным решением является цифровая обработка дерматоскопических изображений с заменой пикселей волоса на пиксели кожи. Для подобных систем предварительной обработки изображений ставятся две основные задачи: идентификация каждого пикселя изображения как пиксель-волос или пиксель-кожа и замена пикселя-волос на пиксель-кожи с дальнейшей оценкой надлежащего качества изображения и сохранения диагностических признаков [10].

На сегодняшний день существует ряд цифровых методов, предназначенных для предварительной обработки изображений с целью очистки от волосаных структур или других шумовых элементов. Например, суть работы метода DullRazor [21] заключается в использовании морфологической операции закрытия. Данный метод направлен на идентификацию и дальнейшую очистку преимущественно темных волосаных структур. Существенным недостатком алгоритма DullRazor является искажение темных участков пигментных поражений, что может изменять диагностические признаки и оказывать значительное влияние на качество распознавания и классификации. Также существует метод на основе фильтрации, описанный в работе [42]. Обработанное изображение, полученное при помощи применения фильтров усреднения и повышения резкости, вычитается из исходного изображения. Похожий алгоритм очистки представлен в работе [25]. Основным недостатком большинства представленных методов очистки волосаных структур является отсутствие строгой количественной оценки результатов, что не дает возможности судить об эффективности применения данных алгоритмов в качестве этапа предварительной обработки фотографий для дальнейшего проведения автоматизированного распознавания и классификации.

Предварительная цифровая обработка дерматоскопических изображений с использованием морфологических операций является одним из возможных методов идентификации и замены пикселей структур волос. В данном проекте предлагается метод цифровой предварительной обработки дерматоскопических изображений с использованием морфологических операций над многомерными визуальными данными представленный в работе [26]. Пошаговая схема предлагаемого метода представлена на рисунке 4.

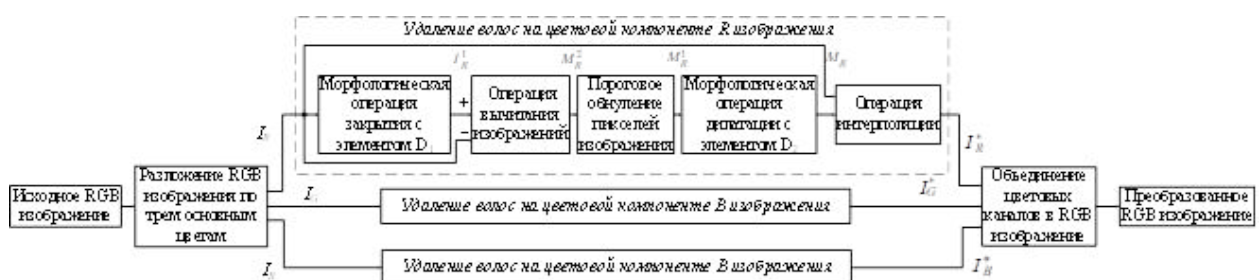


Рисунок 4 — Схема работы предложенного метода идентификации и удаления волос с дерматоскопических изображений.

Обработка изображений пигментных поражений кожи состоит из четырех основных этапов. На первом этапе происходит разложение RGB-изображения на цветовые составляющие. Второй шаг заключается в определении расположения структур волос. На третьем этапе пиксели волос заменяются соседними пикселями. Четвертый шаг представляет собой

объединение цветовых составляющих RGB обратно в цветное дерматоскопическое изображение.

На вход предлагаемого метода подаются RGB дерматоскопические изображения $I_{(x,y)}$ и производится извлечение их цветовых составляющих I_R , I_G и I_B . Обработка изображения производится отдельно для каждой цветовой составляющей. Для проведения дальнейших операций введем переменные D_1 и D_2 .

$$D_{1,2} = \{(x,y) : \rho(C, (x,y)) \leq r\}, \quad (1)$$

где ρ — расстояние от центра C множества $D_{1,2}$ в соответствии с выбранной метрикой; r — радиус множества, задаваемый пользователем.

Для идентификации местоположения волосяных структур на изображении производится морфологическая операция закрытия с элементом D_1 .

$$I_{cc}^1 = I_{cc} \cdot D_1 = (I_{cc} \oplus D_1) \ominus D_1, \quad (2)$$

где \oplus — операция дилатации множества I по D_1 ; \ominus — операция эрозии по элементу D_1 ; обозначает цветовой канал, $CC \in \{R, G, B\}$. Данная операция приводит к сглаживанию участков контуров волосяных структур и заполняет узкие промежутки и длинные углубления малой ширины, а также ликвидирует пустоты и заполняет разрывы контура.

Следующим шагом производится вычитание исходного изображения из полученного в результате операции закрытия.

$$M_{cc}^2 = I_{cc}^1 - I_{cc} \quad (3)$$

Для проведения дальнейших операций необходимо ввести оператор обнуления τ пикселей изображения $I_{(x,y)}$:

$$\tau(I_{(x,y)}) = \begin{cases} I_{(x,y)}, & \text{если } I_{(x,y)} > T, \\ 0, & \text{если } P_{(x,y)} \leq T \end{cases} \quad (4)$$

где T — порог значений интенсивности пикселей, задаваемый пользователем.

После идентификации местоположения волосяных структур на изображении производится пороговое обнуление пикселей. Для проведения операции порогового обнуления пикселей к полученному изображению применяется введенный оператор обнуления.

$$M_{cc}^1 = \tau(M_{cc}^2) \quad (5)$$

Для расширения границ волосяных структур производится морфологическая операция дилатации с элементом D_2 . Элемент D_2 определяет вид и степень утолщения, которое производится во время операции дилатации.

$$M_{cc} = M_{cc}^1 \oplus D_2 \quad (6)$$

Для замены пикселей волосяных структур соседними пикселями производится интерполяция внутри пикселей с границы выделенной области при помощи уравнения Лапласа. При этом пограничные пиксели не подвергаются изменению. Для обратного построения цветного RGB изображения из извлеченных цветовых составляющих производится объединение цветовых каналов.

Пример поэтапной работы предложенного метода идентификации и очистки волосяных структур с дерматоскопических изображений пигментных поражений кожи представлен на рисунке 5. Для улучшения визуального восприятия промежуточных результатов каждого этапа метода, изображения 3в-3д были инвертированы.

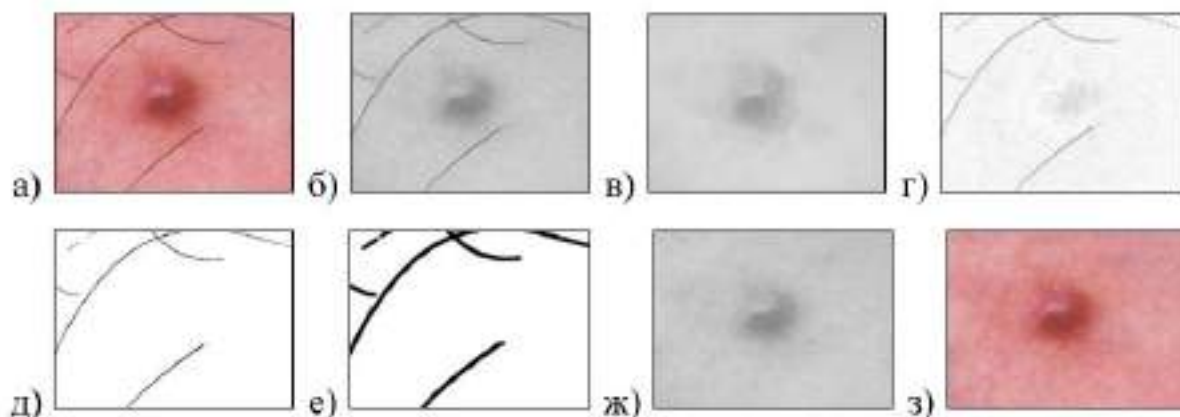


Рисунок 5 — Изображения, полученные в результате прохождения каждого этапа метода идентификации и удаления волосяных структур:

а) входное RGB-изображение $I_{(x,y)}$; б) цветовая составляющая I_R , представленная в оттенках серого; в) результат I_R^{-1} операции закрытия; г) результат операции вычитания M_R^{-2} (инвертированное изображение); д) результат обнуления пикселей M_R^{-1} (инвертированное изображение); е) результат M_R операции расширения (инвертированное изображение); ж) результат интерполяции пикселей I_R^* ; з) выходное изображение RGB $I_{(x,y)}$.

МЕТОД ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ОБРАБОТКИ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ

Сегодня в медицине происходит увеличение объема цифровой информации за счет накопления данных электронных медицинских карт, результатов лабораторных и инструментальных исследований, мобильных устройств для мониторинга физиологических функций человека и др. [3]. Статистическая информация пациентов представляет собой структурированные данные, описывающие характеристики субъектов исследования. Статистические данные включают пол, возраст, расу, предрасположенность к различным заболеваниям, вредные привычки и т. д. Такая информация облегчает поиск связей между объектами исследования и результатом анализа.

Предварительная обработка статистических метаданных представляет собой преобразование статистических данных в формат, требуемый выбранным методом интеллектуального анализа данных. Поскольку предлагаемая мультимодальная система распознавания пигментных поражений кожи представляет собой полностью связанную нейронную сеть, то в качестве входных данных требуется вектор признаков. Для каждого изображения в наборе данных создается соответствующий информационный вектор статистических метаданных, который зависит от количества и типа статистической информации. При использовании метода быстрого кодирования [46] все переменные с несколькими категориями (дискретные переменные с более чем двумя категориями) преобразуются в новый набор двоичных переменных. Например, категориальная переменная для обозначения локализации пигментного поражения на теле пациента будет заменена 8 фиктивными переменными, указывающими, расположено ли пигментное поражение на передней поверхности туловища, голове/шее, боковых сторонах туловища, нижних конечностях, оральная/генитальной области, ладонях/подошвы, задней части туловища или верхней конечности.

Предположим, метаданные S включают в себя различную статистическую информацию $S = \{S_1, S_2, \dots, S_n\}$. При этом $S_n \in m_n$, где m_n указатель на конкретный статистический фактор па-

циента. Если m_n указатель на пол пациента, то $S_1 = \{\text{мужской, женский}\}$. Для каждого набора S_n , являющегося одним из показателей статистического фактора пациента, рассчитывается его мощность:

$$\mu_n = |S_n|, \quad (7)$$

Для предварительной обработки метаданных генерируется вектор признаков \vec{m} мощностью $\sum_n \mu_n$. Первая координата вектора метаданных \vec{m} мощностью μ_1 будет кодировать статистические данные m_1 . Следующая координата мощностью μ_2 будет кодировать статистические данные m_2 и так далее.

Метод быстрого кодирования используется для кодирования статистических данных $m_n \in S_n$ следующим образом. Для множества S_n производится упорядочение произвольным фиксированным образом для всех рассмотренных случаев. После этого двоичный код $\underbrace{1000 \dots 0}_{\mu_n}$ резервируется для первого элемента набора S_n . Для второго элемента набора m_n

зарезервирован двоичный код $\underbrace{0100 \dots 0}_{\mu_n}$ и т.д. Схема предварительной обработки статистических метаданных представлена на рисунке 6.

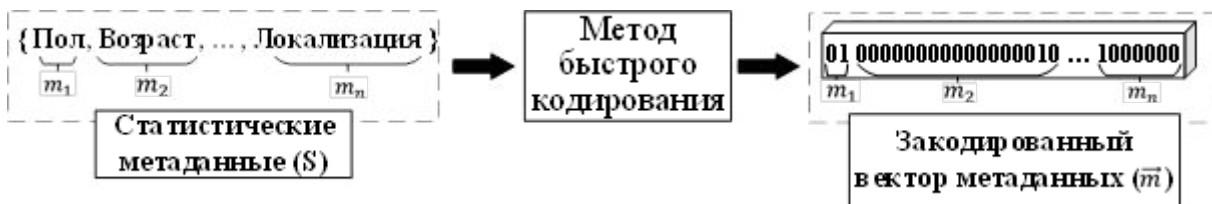


Рисунок 6 — Схема предварительной обработки статистических метаданных.

МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ НЕЙРОСЕТЕВАЯ СИСТЕМА АНАЛИЗА ГЕТЕРОГЕННЫХ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ПИГМЕНТНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ

В глубоком обучении мультимодальное слияние или гетерогенный синтез объединяет разные типы данных, полученные из разных источников [4]. В области диагностики пигментных поражений кожи наиболее распространенными типами данных являются дерматоскопические изображения и статистические данные о пациентах, такие как возраст, пол и расположение пигментного поражения на теле пациента. Объединение визуальных данных, сигналов и многомерных статистических данных о пациентах позволяет создавать разнородные базы данных медицинской информации, которые можно использовать для построения интеллектуальных систем диагностики и поддержки принятия решений специалистами, врачами и клиницистами [23]. Обоснование использования разнородных баз данных заключается в том, что объединение разнородных данных может предоставить дополнительную информацию и повысить эффективность систем анализа и классификации нейронных сетей [49]. Использование разнородных данных при обучении мультимодальных нейросетевых систем позволяет повысить точность диагностики за счет поиска связей между визуальными объектами исследования и статистическими метаданными [17].

Для распознавания многомерных визуальных данных наиболее оптимальной архитектурой нейронной сети являются свёрточные нейронные сети (СНС) [22]. На вход предлагае-

мой мультимодальной системы нейросетевой классификации пигментных поражений кожи поступают дерматоскопические изображения $I_{(img)}$, предварительно обработанные метаданные в векторной форме $\vec{m}=(m_1, m_2, \dots, m_n)$ и теги с диагнозом $l \in \{1, \dots, N_k\}$, где N_k — количество диагностических категорий.

Дерматоскопическое изображение включает R строк, C столбцов и D цветовых компонентов. В данном случае для RGB формата $D=3$, поскольку цветовые компоненты представлены уровнями красного, зеленого и синего цветов пикселей изображения. На вход сверточного слоя поступает предварительно очищенное дерматоскопическое изображение $I_{(x,y)}$. Процедура получения карт признаков в сверточном слое выглядит следующим образом:

$$P_f(x, y) = g + \sum_{i=-\frac{w-1}{2}}^{\frac{w-1}{2}} \sum_{j=-\frac{w-1}{2}}^{\frac{w-1}{2}} \sum_{k=0}^{Q-1} w_{ijk}^{(1)} P(x+i, y+j, k) \tag{8}$$

где P_f — карта признаков; $w_{ijk}^{(1)}$ — коэффициент фильтра размера $w \times w$ для обработки Q массивов; g — коэффициент смещения.

На вход слоя конкатенации поступают карта признаков, которая была получена на последнем слое, предназначенном для обработки дерматоскопических изображений $I_{(img)}$ и вектор метаданных \vec{m} . Карта P_f признаков содержит набор x_{ijk} , где j — координата высоты, i — координата ширины, k — номер карты, полученной на последнем слое из множества слоев, предназначенных для обработки дерматоскопических изображений. Операцию объединения разнородных данных на слое конкатенации можно представить следующим образом:

$$f_l = \sum_i \sum_j \sum_k x_{ijk} w_{ijkl}^{(2)} + \sum_{i=1}^n m_i w_{il}^{(3)} \tag{9}$$

где $w_{ijkl}^{(2)}$ — набор весовых коэффициентов для обработки карт признаков дерматоскопических изображений; $w_{il}^{(3)}$ — представляет собой набор весовых коэффициентов для обработки векторов метаданных.

Активация последнего слоя мультимодальной нейронной сети отображается через функцию с распределением $P(y|x, \theta)$ и имеет вид:

$$P(y|x, \theta) = softmax(x; \theta) = \frac{\exp(w_l^n)^T x_l^n + g_l^n}{\sum_{k=1}^K \exp(w_l^n)^T x_l^n + g_l^n} \tag{10}$$

где w_l^n — вектор весовых коэффициентов, ведущий к выходному узлу, связанному с классом l . Предлагаемая мультимодальная система распознавания пигментных поражений кожи на основе СНС AlexNet представлена на рисунке 7, а также в работе [28].

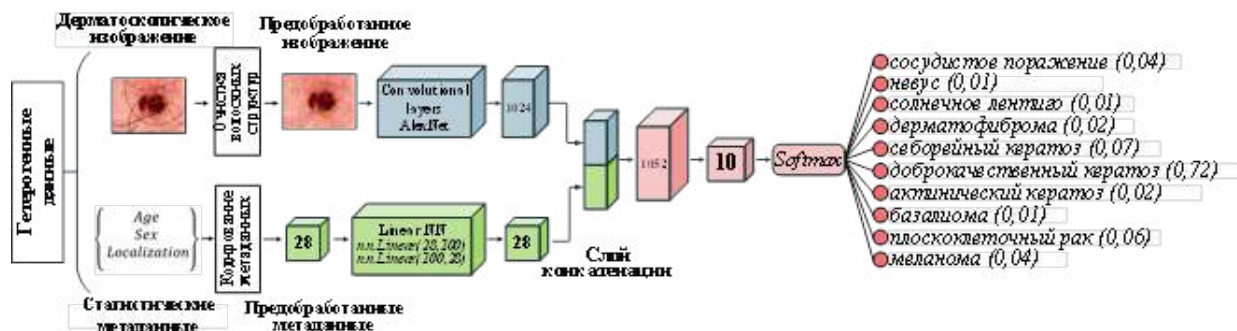


Рисунок 7 — Архитектура мультимодальной нейросетевой системы классификации пигментных поражений кожи на основе СНС AlexNet.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОГРАММНОГО КОМПЛЕКСА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ГЕТЕРОГЕННЫХ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Для моделирования использовались данные из открытого архива The International Skin Imaging Collaboration (ISIC), который является крупнейшим доступным набором конфиденциальных данных в дерматологии [49]. Основной клинической целью проекта ISIC является поддержка разработок в области дерматологии для снижения смертности, связанной с меланомой, и уменьшению количества биопсий за счет повышения точности и эффективности раннего выявления меланомы. ISIC разрабатывает предлагаемые стандарты цифровых изображений и привлекает сообщества дерматологов и биоинформатиков для повышения точности диагностики с использованием искусственного интеллекта. В то время как первоначальное внимание в сотрудничестве ISIC уделяется меланоме, диагностика немеланомного рака кожи и воспалительных дерматозов не менее важна. ISIC разработала платформу с открытым исходным кодом для размещения изображений поражений кожи в соответствии с лицензиями Creative Commons. Дерматоскопические фотографии связаны с достоверными диагнозами и другими клиническими статистическими метаданными и доступны для общего пользования. Архив ISIC содержит 41.725 дерматоскопических фотографий различного размера, представляющих собой базу данных цифровых репрезентативных изображений по 10 наиболее значимым диагностическим категориям. Набор данных также содержит статистическую метаинформацию о возрастной группе пациента (с шагом в пять лет), анатомической локализации (восемь возможных локализаций) и гендере (мужской/женский). На рисунке 8 представлена диаграмма распределения дерматоскопических изображений по 10 диагностически-значимым категориям. Диагностически-значимые категории делятся на группы «доброкачественные» и «злокачественные», а также располагаются в порядке возрастания риска и тяжести течения заболевания. Поскольку актинический кератоз можно рассматривать как интраэпителиальную дисплазию кератиноцитов и, следовательно, как «предраковое» поражение кожи, или как плоскоклеточный рак на начальной стадии, то данная категория была отнесена к группе «злокачественных» пигментных новообразований [51-53]. На диаграмме показано, насколько несбалансированы имеющиеся изображения пигментных поражений кожи по отношению к категории «невусы».

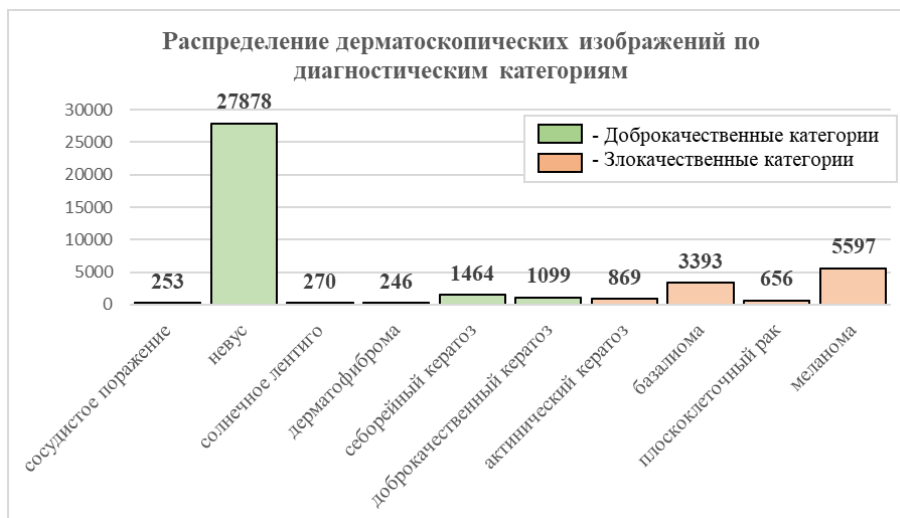


Рисунок 8 — Диаграмма распределения количества дерматоскопических изображений по 10 диагностическим категориям.

На рисунке 9 представлены диаграммы распределения базы дерматоскопических изображений по статистическим данным пациентов. В базе данных преобладают пациенты мужского пола и пациенты в возрасте от 15 до 20 лет. В то же время у больных пигментные поражения кожи чаще всего обнаруживались на спине (задних отделах туловища).

Для дальнейшего моделирования статистическая переменная «Возраст» была разделена на четыре группы по классификации возрастов, принятой Всемирной Организацией Здравоохранения. Первая группа «молодого возраста» была представлена пациентами в возрасте до 44 лет. Вторая группа «среднего возраста» была представлена пациентами в возрасте от 45 до 59 лет. Третья группа «пожилого возраста» была представлена пациентами в возрасте от 60 до 75 лет. Четвертая группа «старческого возраста» была представлена больными старше 76 лет.

Моделирование проводилось с использованием языка программирования высокого уровня Python 3.8.8. Все расчеты проводились на ПК с процессором Intel (R) Core (TM) i5-8500 с частотой 3,00 ГГц 3,00 ГГц с 16 ГБ ОЗУ и 64-разрядной операционной системой Windows 10. Обучение мультимодальной нейросетевой системы проводилось с использованием графического процессора (GPU) на базе видеочипсета NVIDIA GeForce GTX 1050TI.

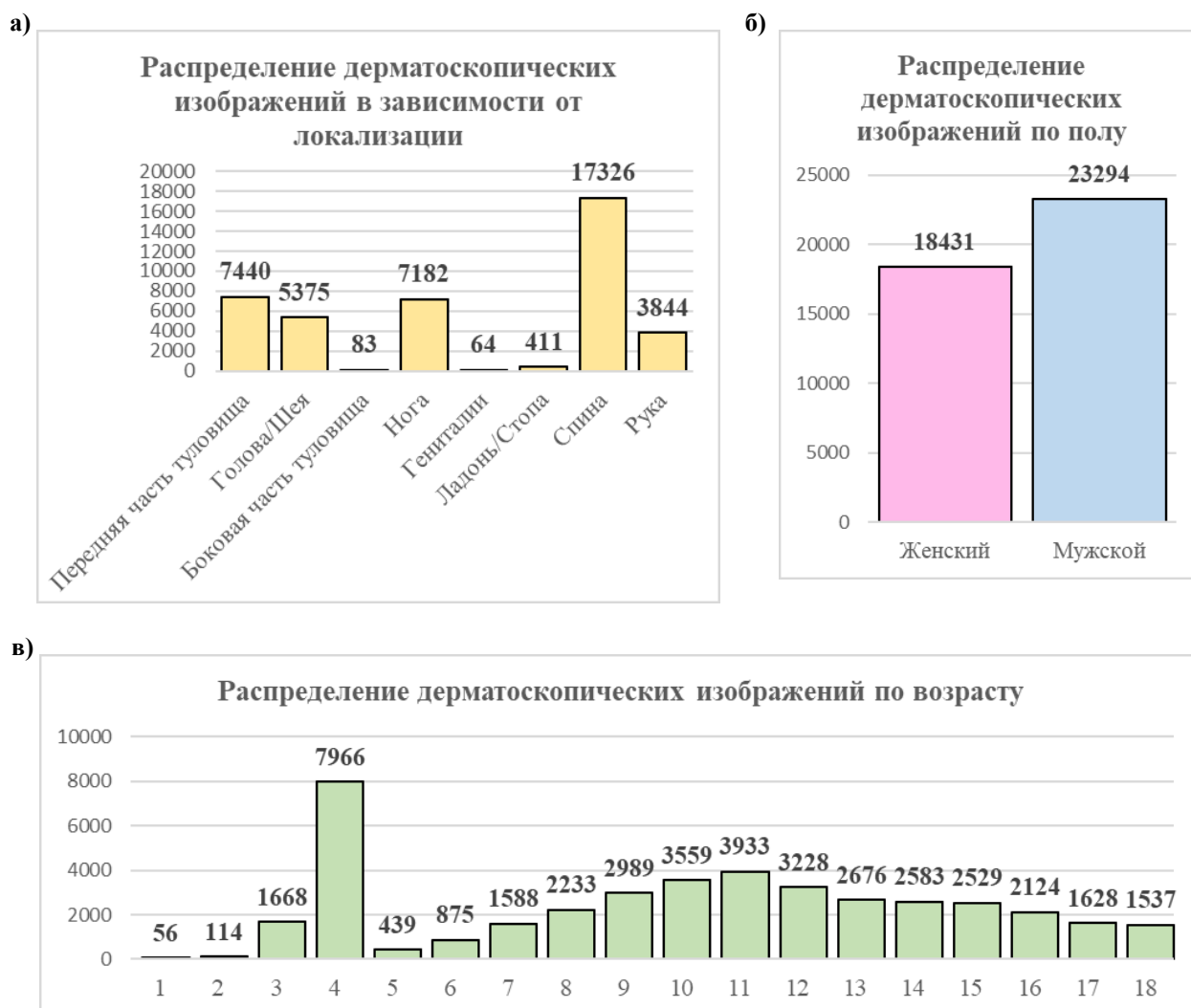


Рисунок 9 — Диаграммы распределения базы дерматоскопических изображений по статистическим данным пациентов: а) по локализации пигментного поражения на теле; б) по полу; в) по возрасту.

На первом этапе моделирования предложенной мультимодальной системы классификации была проведена предварительная обработка разнородных данных. Предварительная обработка дерматоскопических изображений заключалась в поэтапном удалении волосяных структур и изменении размера изображения. Удаление волосяных структур проводили по разработанной методике, основанной на морфологических операциях, представленных в подразделе 1.2. Эмпирический анализ применения формулы (1) показал, что наилучший результат идентификации и очистки структур волос достигается при для элемента и при для элемента . В расчетах в качестве метрики использовалась евклидова норма (L_2). Также эмпирически установлено, что оптимальное пороговое значение в формуле (4) равно . Примеры дерматоскопических изображений перед очисткой представлены на рисунке 10. Изображения 10(б) были инвертированы для улучшения визуального восприятия результатов этапа очистки волос на снимках.

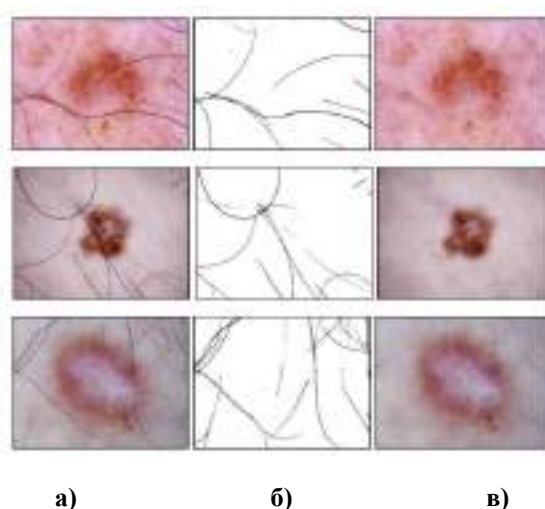


Рисунок 10 — Примеры идентификации и очистки волосяных структур на дерматоскопических изображениях пигментных поражений кожи предлагаемым методом: а) исходное дерматоскопическое изображение; б) результат выделения волос на изображении (инвертированное изображение); в) дерматоскопическое изображение без волосяных структур.

В качестве сверхточных нейросетевых архитектур для обработки визуальных данных были выбраны предварительно обученные архитектуры AlexNet [20], SqueezeNet [18] и ResNet-101 [15]. Наиболее распространенный размер дерматоскопических изображений в базе данных ISIC составляет , где 3 — количество цветовых каналов. Для архитектур нейронных сетей AlexNet и SqueezeNet изображения были преобразованы в размер . Для CNN ResNet-101 изображения были преобразованы в формат . Для дальнейшего моделирования база дерматоскопических фотографий была разделена на изображения для обучения и изображения для валидации в процентном соотношении 80 к 20. Поскольку база дерматоскопических изображений ISIC сильно несбалансированно в сторону категории «невус», обучающие изображения были преобразованы с помощью аффинных преобразований для балансировки между категориями. Аффинные преобразования — один из основных методов увеличения и балансировки объема многомерных визуальных данных в каждом классе. Возможными аффинными преобразованиями являются вращение, смещение, отражение, масштабирование и др. Аугментация дерматоскопических изображений пигментных поражений кожи включала все вышеперечисленные методы аффинных трансформаций, примеры которых представлены на рисунке 11. Использование аугментации данных позволило минимизировать дисбаланс и добиться сбалансированного обучения во всех представленных диагностических категориях.

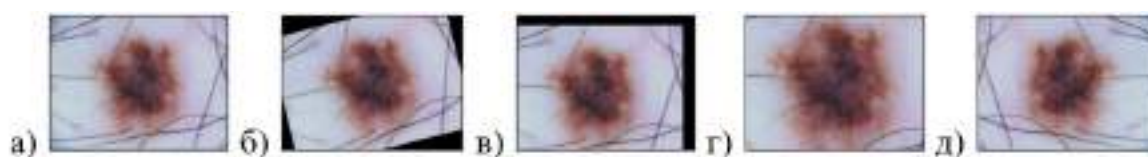


Рисунок 11 — Изображения, полученные в результате аффинных преобразований: а) исходное изображение; б) изображение после операции поворота на заданный угол; в) изображение после операции сдвига; г) изображение после операции масштабирования; д) изображение после операции отражения.

Предварительно обработанные изображения пигментных поражений кожи подавались на вход выбранных СНС архитектур. Вектор предварительно обработанных статистических метаданных подавался на вход линейной нейронной сети, которая состояла из нескольких линейных слоев и слоев активации ReLu. После прохождения различных входных сигналов через СНС и линейную нейронную сеть разнородные данные объединялись на слое конкатенации. Объединенные данные были поступали на слой softmax для классификации.

В таблице 1 представлены результаты оценки точности распознавания дерматоскопических изображений пигментных образований кожи. Наивысший показатель точности распознавания пигментных поражений кожи был достигнут при использовании мультимодальной нейросетевой системы распознавания пигментных поражений кожи с этапом предварительной очистки волос с предварительно обученной архитектурой AlexNet [20] и составил 83,56 %. При обучении каждой мультимодальной архитектуры нейронной сети с использованием метода предварительной идентификации и очистки структур волос полученный процент точности распознавания оказался выше, чем при обучении исходных СНС без этапа предварительной обработки. Повышение точности распознавания при обучении мультимодальных нейросетевых систем распознавания пигментных поражений кожи с этапом предварительной очистки волос составило 4,93-6,28 процентных пункта в зависимости от архитектуры СНС. Наилучший показатель повышения точности распознавания получен при обучении мультимодальной нейросетевой системы классификации с предварительным этапом очистки волос с архитектурой ResNet-101 [15] и составил 6,28 процентных пункта. Наименьший результат повышения точности распознавания составил 4,93 процентных пункта и был получен с использованием СНС AlexNet [20]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что совместное использование различных методов повышения точности распознавания позволяет значительно повысить точность анализа данных при помощи искусственного интеллекта.

Таблица 1. Результаты моделирования мультимодальной нейросетевой системы классификации дерматоскопических изображений пигментных поражений кожи.

СНС архитектура	Результаты моделирования			
	Оригинальная СНС архитектура, %	Оригинальная СНС архитектура с использованием этапа предварительного удаления волос, %	Предлагаемая мультимодальная нейросетевая система с этапом предварительного удаления волос, %	Различие в точности распознавания между оригинальной и предложенной нейросетевой системой, %
AlexNet [20]	78,63	80.81	83,56	4,93
SqueezeNet [18]	71,63	73.76	77,87	6.24
ResNet-101 [15]	76,75	79.92	83.03	6,28

На рисунках 12-14 показаны матрицы путаницы, полученные в результате тестирования мультимодальных нейросетевых систем для распознавания пигментных поражений кожи на основе различных СНС.



Рисунок 12 — Матрица путаницы результатов тестирования мультимодальной нейросетевой системы распознавания пигментных поражений кожи на базе СНС AlexNet.



Рисунок 13 — Матрица путаницы результатов тестирования мультимодальной нейросетевой системы распознавания пигментных поражений кожи на базе СНС SqueezeNet.

		14%	6%	83%	16%	21%	24%	54%	30%	48%	30%		
		86%	94%	17%	84%	79%	76%	46%	70%	52%	70%		
Актуальные метки	сосудистое поражение	42	2	0	0	0	0	0	7	0	0	82%	18%
	невус	4	5289	0	2	13	19	6	57	0	185	95%	5%
	солнечное лентиго	0	7	1	0	6	0	13	3	0	24	2%	98%
	дерматофиброма	0	6	0	16	1	2	7	13	4	0	33%	67%
	себорейный кератоз	0	58	3	1	139	2	28	21	1	40	47%	53%
	доброкачественный кератоз	0	19	0	0	1	148	4	11	2	35	67%	33%
	актинический кератоз	0	0	0	0	2	10	100	42	7	13	57%	43%
	базалиома	1	0	0	0	1	4	25	610	5	12	93%	7%
	плоскоклеточный рак	1	2	0	0	0	4	19	59	24	22	18%	82%
	меланома	1	237	2	0	14	7	16	54	3	785	70%	30%
		<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p>— Доброкачественные категории</p> <p>— Злокачественные категории</p> <p>— Верные метки</p> <p>— Ошибочные метки</p> </div> <div style="width: 60%;"> <p>сосудистое поражение</p> <p>невус</p> <p>солнечное лентиго</p> <p>дерматофиброма</p> <p>себорейный кератоз</p> <p>доброкачественный кератоз</p> <p>актинический кератоз</p> <p>базалиома</p> <p>плоскоклеточный рак</p> <p>меланома</p> </div> </div>											
		Предсказанные метки											

Рисунок 14 — Матрица путаницы результатов тестирования мультимодальной нейросетевой системы распознавания пигментных поражений кожи на базе СНС ResNet-101.

Для создания интерфейса программного комплекса была использована платформа Flask. Поскольку предлагаемое веб-приложение не должно включать в себя большое количество функциональных возможностей, а также есть необходимость совместного использования модулей PyTorch, OpenCV и Torchvision, то фреймворк Flask является наиболее оптимальным фреймворком для создания веб-приложений. Для создания фронтенда использовался стандартный язык разметки HTML и каскадные таблицы стилей CSS. Структура страницы веб-приложения представляет собой HTML-файлы, расположенные на сервере. Файлы выдаются браузеру через запрос к серверу с HTML-шаблонами. Внешний вид страниц описывается с помощью CSS. На рисунке 15 показан внешний вид страницы загрузки дерматологических данных предлагаемого веб-приложения, а также страницы с отображаемым пользователю результатом после распознавания нейронной сетью пигментного новообразования кожи.

Предварительная очистка структур волос и анализ разнородных данных позволили значительно превысить точность классификации по сравнению с простыми нейросетевыми архитектурами для распознавания дерматоскопических изображений. В работе [8] СНС на основе GoogleNet Inception v3 обучалась на основе дерматоскопических изображений, разделенных по 9 диагностически-значимым категориям. Точность распознавания GoogleNet Inception v3 составила 72,1 %, что на 11,46 процентных пункта ниже, чем при моделировании предложенного программного комплекса на основе мультимодальной нейросетевой системы. Более высокая точность распознавания мультимодальной нейросетевой системы по сравнению с результатами предварительно обученных СНС объясняется различными методами обработки данных, которые при совместном использовании вступают в синергию.

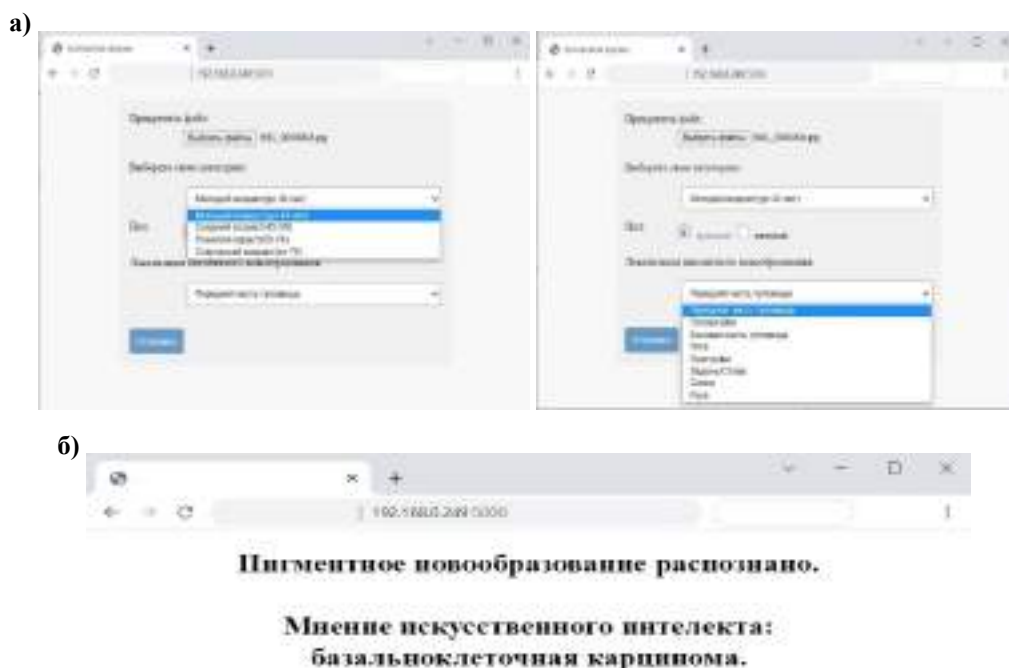


Рисунок 15 — Внешний вид предлагаемого программного комплекса: а) страница загрузки дерматологических данных; б) результат, отображаемый пользователю.

В исследовательской работе [32] проводится предварительная очистка волос методом DullRazor и классификация изображений кожных новообразований с помощью нейросетевого классификатора. Наилучший результат точности распознавания составил 78,2%. Анализ разнородных данных при помощи предлагаемого программного комплекса позволил повысить точность распознавания на 5,4 процентных пункта по сравнению с простым классификатором из работы [32]. В статье [43] представлена система обнаружения рака кожи. Предварительную очистку дерматоскопических изображений от волос проводили на первом этапе методом DullRazor. Классификация выполнялась с использованием K-ближайшего соседа. Точность системы составила 82,3%, что на 1,3 процентных пункта ниже результата точности распознавания предлагаемого программного комплекса с этапом предварительной очистки волосиных структур. Авторы [51] предложили нейросетевую систему классификации доброкачественных и злокачественных пигментных поражений кожи с этапом предварительного удаления волос. Такой подход позволил достичь точности классификации 79,1%, что на 4,5 процентных пункта ниже точности распознавания предложенной мультимодальной нейросетевой системы. Объединение и анализ разнородных дерматологических данных позволяет мультимодальному нейросетевому алгоритму находить дополнительные связи между изображениями и статистическими данными и повышать точность распознавания по сравнению с точностью классификации визуальных данных только нейросетевыми алгоритмами.

Сравнение точности распознавания различных мультимодальных нейросетевых систем распознавания пигментных образований и кожи с предлагаемым программным комплексом представлено в таблице 2.

Таблица 2. Результаты точности распознавания различных мультимодальных нейросетевых систем для распознавания пигментных поражений и кожи.

Мультимодальные нейросетевые системы для классификации пигментных поражений кожи		Точность распознавания пигментных поражений кожи, %
Известные мультимодальные нейросетевые системы	[13]	63,4
	[47]	72,0
	[50]	72,9
	[41]	79,0
Предлагаемый программный комплекс на основе мультимодальной нейросетевой системы		83,6

В работе [13] авторы решали две задачи нейросетевой классификации пигментных поражений кожи. Моделирование проводилось на основе открытого архива ISIC 2019, который на данный момент является наиболее подходящим для исследований в этой области, поскольку содержит наибольший объем визуальных и статистических данных. Авторы отобрали для моделирования 25.331 дерматоскопический снимок. Отобранные изображения были разделены на 8 диагностических категорий. Авторы использовали различные СНС для классификации дерматоскопических изображений для первой задачи. Для второй задачи наряду с фотографиями также использовались статистические метаданные о пациентах. Мультимодальная нейросетевая система для второй задачи состояла из СНС для анализа визуальных данных и полносвязной нейронной сети для метаданных. На первом этапе авторы обучали СНС только на визуальных многомерных данных. Затем фиксировали весовые коэффициенты СНС и подключали полносвязную нейронную сеть для анализа метаданных. Основной архитектурой СНС была предварительно обученная EfficientNets, состоящая из восьми различных моделей. Предварительно обученные SENet-154 и ResNext также использовались для моделирования изменчивости. Предварительная обработка метаданных состояла из простого числового кодирования. В случае недостающих значений данные были закодированы как «-5». Большая часть обучения проводилась на видеокарте NVIDIA GTX 1080TI. Использование метаданных повысило точность на 1-2 процентных пункта. При этом прирост наблюдался в основном на моделях меньшего размера. На тестовом наборе точность нейросетевой системы распознавания в первой задаче составила 63,4%. Для второй задачи с использованием метаданных точность на тестовом наборе составила 63,4%. При этом наиболее оптимальными оказались результаты $72,5 \pm 1,7\%$ и $74,2 \pm 1,1\%$ для первой и второй задачи соответственно.

Идентичные условия моделирования, аппаратные ресурсы, база изображений и множество используемых диагностических категорий позволяют сравнивать результаты, предложенной мультимодальной нейросетевой системы с этапом предварительного удаления волос, с результатами работы [13]. Точность распознавания предложенной мультимодальной системы с этапом предварительного удаления волос на тестовой выборке составила 83,6 %, что примерно на 20,2 процентных пункта выше результатов тестирования системы из [13]. Основным отличием предложенной в работе мультимодальной нейросетевой системы является использование метода удаления волосных структур на этапе предварительной обработки визуальных данных, что значительно повысило точность распознавания данных.

В работе [47] представлена мультимодальная нейронная сеть для многоклассовой классификации дерматоскопических изображений и метаданных пациентов для диагностики пигментных поражений кожи. Моделирование проводилось на основе открытого набора

данных HAM10.000 («Человек против машины с 10.000 обучающих изображений»), являющегося частью открытой базы данных ISIC Melanoma Project. Набор данных состоит из 7 диагностических категорий. Данный набор включает статистические метаданные о пациентах, такие как возраст, пол, расположение пигментных поражений и диагноз. Предварительно обученные архитектуры DenseNet и ResNet использовались в качестве СНС для классификации дерматоскопических изображений. Лучшим результатом тестирования предложенной модели стала точность распознавания 72,0%. Это примерно на 11,6 процентных пункта ниже, чем у предлагаемой мультимодальной системы с этапом предварительного удаления волос. Основными отличиями в работе предлагаемой мультимодальной системы распознавания пигментных поражений кожи являются, во-первых, этап предварительного удаления волос, во-вторых, использование большего количества диагностически значимых классов распознавания и более существенного количества данных для обучения. Эти отличительные особенности позволили улучшить качество визуальных диагностически-значимых признаков на дерматоскопических изображениях за счет удаления волосяных структур и повысить точность и сбалансированность обучения нейросетевой системы.

Авторы [50] представили метод, объединяющий визуальные данные и метаданные пациента для повышения эффективности автоматической диагностики пигментных поражений кожи. Моделирование проводилось на базе данных ISIC Melanoma Project, которая состояла из 2.917 дерматоскопических изображений, разделенных на пять классов (невусы, меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, пигментные доброкачественные кератозы). Для распознавания изображений использовалась модифицированная архитектура СНС ResNet-50. Результаты моделирования показали, что сочетание дерматоскопических изображений и метаданных может повысить точность классификации поражений кожи. Наилучшая средняя точность распознавания с использованием метаданных на тестовом наборе данных составила 72,9%. Этот результат на 10,7 процентных пункта ниже точности распознавания предложенной мультимодальной системы распознавания пигментных поражений кожи с этапом предварительного удаления волосяных структур. Небольшая вариация в базе данных дерматоскопических примеров для обучения в работе [50] может существенно повлиять на надежность системы классификации нейронной сети.

В работе [41] было предложено два метода классификации пигментных поражений кожи. Первый метод заключался в использовании СНС для распознавания дерматоскопических изображений. Авторы выбрали 1000 изображений из архива International Skin Imaging Collaboration (ISIC), которые были разделены на две категории (доброкачественные и злокачественные пигментные поражения кожи). Результат точности распознавания по двум категориям при тестировании составил 82,2%. Второй метод использовал 600 изображений из архива ISIC и метаданные пациентов. Метаданные были добавлены в пиксельную матрицу дерматоскопического изображения в каждом нижнем слое изображения. После многократного добавления метаданных на изображениях появлялась цветная полоса. Точность распознавания с использованием метаданных на тестовом наборе составила 79,0 %, что на 4,6 процентных пункта ниже точности распознавания предложенной мультимодальной нейросетевой системы. Хотя добавление метаданных непосредственно в матрицу изображения позволило авторам из работы [41] повысить точность классификации, более рациональным решением является использование отдельного полноценного классификатора для статистических данных. Сверточные слои в СНС выделяют на дерматоскопических изображениях такие особенности, как контур, цвет, размер. Метаданные, добавляемые в пиксельную матрицу каждого дерматоскопического изображения, не требуют выделения признаков.

Внедрение предлагаемого веб-приложения в качестве вспомогательного диагностического инструмента может существенно изменить тактику профилактики рака кожи и ран-

него выявления меланомы. В отличие от других видов рака, локализующихся внутри организма, локализация пигментных новообразований позволяет проводить диагностику с помощью неинвазивных подходов. Несмотря на то, что предлагаемая комплекс на основе мультимодальной нейросетевой системы с этапом предварительной очистки волосяных структур показывает более высокие результаты по точности распознавания по сравнению с существующими аналогичными системами, а также по сравнению с методами визуальной диагностики для врачей в области дерматологии, применение предложенной система как самостоятельного диагностического инструмента невозможно в связи с возможными ложноотрицательными прогнозами при злокачественных новообразованиях. Разработанная система может использоваться только как высокоточный вспомогательный инструмент для врачей и специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проекте представлен высокоточный программный комплекс на основе мультимодальной нейросетевой системы распознавания пигментных поражений кожи с этапом предварительной очистки от волосяных структур. Слияние разнородных данных позволило повысить точность распознавания на 4,93-6,28 процентных пункта в зависимости от архитектуры СНС. Наилучшая точность распознавания для 10 диагностически-значимых категорий составила 83,56% при использовании предварительно обученной архитектуры СНС AlexNet. При этом лучший показатель повышения точности был получен при использовании предварительно обученной архитектуры ResNet-101 и составил 6,28 процентных пункта. Использование этапа предварительной обработки визуальных данных позволило подготовить дерматоскопические изображения для дальнейшего анализа и повысить качество диагностически-важной визуальной информации. В то же время слияние статистических данных пациентов и визуальных данных позволило найти дополнительные связи между дерматоскопическими изображениями и результатами медицинской диагностики, что значительно повысило точность классификации нейронных сетей.

Основные положения по различным этапам разработки представленного программного комплекса для распознавания пигментных новообразований кожи были представлены в работах [9, 26–31]. По результатам проведенных исследований было зарегистрировано 3 программы для ЭВМ: Среда мультимодального нейросетевого анализа гетерогенных дерматологических данных для распознавания пигментных новообразований кожи (RU 2022615092) [54]; Программный комплекс для семантической нейросетевой сегментации пигментных новообразований кожи (RU 2022616725) [55]; Среда морфологической фильтрации с нейросетевым распознаванием дерматоскопических изображений пигментных новообразований кожи (RU 2021660729) [56].

Создание систем автоматического распознавания состояния пигментных поражений кожи пациентов может стать хорошим стимулом для систем когнитивного медицинского мониторинга. Это позволяет снизить потребление финансовых и трудовых ресурсов, задействованных в медицинской отрасли. В то же время создание мобильных систем мониторинга потенциально опасных новообразований кожи позволит автоматически получать обратную связь о состоянии пациентов. Основным ограничением в реализации предлагаемого программного комплекса на основе мультимодальной нейросетевой системы распознавания пигментных поражений является возможность использования его только в качестве дополнительного диагностического инструмента для врачей и специалистов. Предлагаемое веб-приложение не может самостоятельно диагностировать пациентов и не является полноценным сертифицированным медицинским инструментом.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Albahar M. A. Skin Lesion Classification Using Convolutional Neural Network with Novel Regularizer // *IEEE Access*. 2019. (7). С. 38306–38313.
2. Alzahrani S., Al-Bander B., Al-Nuaimy W. A Comprehensive Evaluation and Benchmarking of Convolutional Neural Networks for Melanoma Diagnosis // *Cancers* 2021, Vol. 13, Page 4494. 2021. № 17 (13). С. 4494.
3. Andreu-Perez J. [и др.]. Big Data for Health // *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2015. № 4 (19). С. 1193–1208.
4. Atrey P. K. [и др.]. Multimodal fusion for multimedia analysis: A survey // *Multimedia Systems*. 2010. № 6 (16). С. 345–379.
5. Binder M. [и др.]. Epiluminescence Microscopy: A Useful Tool for the Diagnosis of Pigmented Skin Lesions for Formally Trained Dermatologists // *Archives of Dermatology*. 1995. № 3 (131). С. 286–291.
6. Bratchenko I. A. [и др.]. Hyperspectral visualization of skin pathologies in visible region // *Computer Optics*. 2016. № 2 (40). С. 240–248.
7. Chen M. [и др.]. AI-Skin: Skin disease recognition based on self-learning and wide data collection through a closed-loop framework // *Information Fusion*. 2020. (54). С. 1–9.
8. Esteva A. [и др.]. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks // *Nature* 2017 542:7639. 2017. № 7639 (542). С. 115–118.
9. Fedorenko V. v. [и др.]. Semantic Segmentation System of Pigmented Skin Lesions Based on Convolutional Neural Networks // *2022 11th Mediterranean Conference on Embedded Computing, MECO 2022*. 2022.
10. Fiorese M., Peserico E., Silletti A. VirtualShave: Automated hair removal from digital dermatoscopic images // *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*. 2011. С. 5145–5148.
11. Fitzpatrick T. B. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI // *Archives of Dermatology*. 1988. № 6 (124). С. 869–871.
12. Fitzpatrick T. B. Pathophysiology of Hypermelanoses // *Clinical Drug Investigation* 1995 10:2. 2012. № 2 (10). С. 17–26.
13. Gessert N. [и др.]. Skin lesion classification using ensembles of multi-resolution EfficientNets with meta data // *MethodsX*. 2020. (7). С. 100864.
14. Han S. S. [и др.]. Classification of the Clinical Images for Benign and Malignant Cutaneous Tumors Using a Deep Learning Algorithm // *Journal of Investigative Dermatology*. 2018. № 7 (138). С. 1529–1538.
15. He K. [и др.]. Deep residual learning for image recognition // *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. 2016. (2016-December). С. 770–778.
16. Hoey S. E. H. [и др.]. Skin cancer trends in Northern Ireland and consequences for provision of dermatology services // *British Journal of Dermatology*. 2007. № 6 (156). С. 1301–1307.
17. Huertas-Tato J. [и др.]. Fusing CNNs and statistical indicators to improve image classification // *Information Fusion*. 2022. (79). С. 174–187.
18. Iandola F. N. [и др.]. SqueezeNet: AlexNet-level accuracy with 50x fewer parameters and <0.5MB model size 2016.
19. Korotkov K., Garcia R. Computerized analysis of pigmented skin lesions: A review // *Artificial Intelligence in Medicine*. 2012. № 2 (56). С. 69–90.

20. Krizhevsky A., Sutskever I., Hinton G. E. ImageNet classification with deep convolutional neural networks // *Communications of the ACM*. 2017. № 6 (60). С. 84–90.
21. Lee T. [и др.]. Dullrazor®: A software approach to hair removal from images // *Computers in Biology and Medicine*. 1997. № 6 (27). С. 533–543.
22. Li H. [и др.]. Skin disease diagnosis with deep learning: A review // *Neurocomputing*. 2021. (464). С. 364–393.
23. Li J., Wang Q. Multi-modal bioelectrical signal fusion analysis based on different acquisition devices and scene settings: Overview, challenges, and novel orientation // *Information Fusion*. 2022. (79). С. 229–247.
24. Li W. [и др.]. Digital hair removal by deep learning for skin lesion segmentation // *Pattern Recognition*. 2021. (117). С. 107994.
25. Lim, S. J. Two-dimensional signal and image processing // ph. 1990.
26. Lyakhov P. A., Lyakhova U. A. Neural network classification system for pigmented skin neoplasms with preliminary hair removal in photographs // *Computer Optics*. 2021. № 5 (45). С. 728–735.
27. Lyakhov P. A., Lyakhova U. A., Baboshina V. A. Neural Network Classification of Dermoscopic Images of Pigmented Skin Lesions // *Lecture Notes in Networks and Systems*. 2022. (424). С. 41–49.
28. Lyakhov P. A., Lyakhova U. A., Nagornov N. N. System for the Recognizing of Pigmented Skin Lesions with Fusion and Analysis of Heterogeneous Data Based on a Multimodal Neural Network // *Cancers 2022*, Vol. 14, Page 1819. 2022. № 7 (14). С. 1819.
29. Lyakhova U. A. [и др.]. Method for Determining Skin Lesions from Images Using Neural Network // *2020 9th Mediterranean Conference on Embedded Computing, MECO 2020*. 2020.
30. Lyakhova U. A., Lyakhov P. A. Method of Cleaning Hair Structures for Intellectual Image Classification of Skin Neoplasms // *Proceedings — 2021 Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology, USBEREIT 2021*. 2021. С. 20–23.
31. Lynn N. C., Kyu Z. M. Segmentation and classification of skin cancer Melanoma from skin lesion images // *Parallel and Distributed Computing, Applications and Technologies, PDCAT Proceedings*. 2018. (2017-December). С. 117–122.
32. Madan V., Lear J. T., Szeimies R.-M. Non-melanoma skin cancer // *The Lancet*. 2010. № 9715 (375). С. 673–685.
33. Neubauer C. Evaluation of convolutional neural networks for visual recognition // *IEEE Transactions on Neural Networks*. 1998. № 4 (9). С. 685–696.
34. Pai K., Giridharan A. Convolutional Neural Networks for classifying skin lesions // *IEEE Region 10 Annual International Conference, Proceedings/TENCON*. 2019. (2019-October). С. 1794–1796.
35. Pathak M. A. [и др.]. Sunlight and Melanin Pigmentation // *Photochemical and Photobiological Reviews*. 1976. С. 211–239.
36. Pellacani G., Seidenari S. Comparison between morphological parameters in pigmented skin lesion images acquired by means of epiluminescence surface microscopy and polarized-light videomicroscopy // *Clinics in Dermatology*. 2002. № 3 (20). С. 222–227.
37. Ramlakhan K., Shang Y. A mobile automated skin lesion classification system // *Proceedings — International Conference on Tools with Artificial Intelligence, ICTAI*. 2011. С. 138–141.
38. Rogers H. W. [и др.]. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer in the United States, 2006 // *Archives of Dermatology*. 2010. № 3 (146).

39. Rogers H. W. [и др.]. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US Population, 2012 // *JAMA Dermatology*. 2015. № 10 (151). С. 1081–1086.
40. Ruiz-Castilla J.-S. [и др.]. CNN and Metadata for Classification of Benign and Malignant Melanomas // *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. 2019. (11644 LNCS). С. 569–579.
41. Schmid-Saugeon P., Guillod J., Thiran J. P. Towards a computer-aided diagnosis system for pigmented skin lesions // *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2003. № 1 (27). С. 65–78.
42. Shalu, Kamboj A. A Color-Based Approach for Melanoma Skin Cancer Detection // *ICSCCC 2018 — 1st International Conference on Secure Cyber Computing and Communications*. 2018. С. 508–513.
43. Sinz C. [и др.]. Accuracy of dermatoscopy for the diagnosis of nonpigmented cancers of the skin // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017. № 6 (77). С. 1100–1109.
44. Stern R. S. Prevalence of a History of Skin Cancer in 2007: Results of an Incidence-Based Model // *Archives of Dermatology*. 2010. № 3 (146). С. 279–282.
45. Waldmann P. Approximate Bayesian neural networks in genomic prediction // *Genetics Selection Evolution*. 2018. № 1 (50). С. 1–9.
46. Wang S. [и др.]. Interpretability-Based Multimodal Convolutional Neural Networks for Skin Lesion Diagnosis // *IEEE Transactions on Cybernetics*. 2021.
47. Warshaw E. M. [и др.]. Accuracy of teledermatology for pigmented neoplasms // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009. № 5 (61). С. 753–765.
48. Xu Z. [и др.]. Adversarial Uni- and Multi-modal Stream Networks for Multimodal Image Registration // *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. 2020. (12263 LNCS). С. 222–232.
49. Yap J., Yolland W., Tschandl P. Multimodal skin lesion classification using deep learning // *Experimental Dermatology*. 2018. № 11 (27). С. 1261–1267.
50. Zagrouba E., Barhoumi W. A preliminary approach for the automated recognition of malignant melanoma // *Image Analysis & Stereology*. 2004. № 2 (23). С. 121–135.
51. Health consequences of excessive solar UV radiation [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/news/item/25-07-2006-health-consequences-of-excessive-solar-uv-radiation> (дата обращения: 13.07.2022).
52. Skin Cancer Facts & Statistics — The Skin Cancer Foundation [Электронный ресурс]. URL: <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information/skin-cancer-facts/> (дата обращения: 21.10.2021).
53. Среда мультимодального нейросетевого анализа гетерогенных дерматологических данных для распознавания пигментных новообразований кожи [Электронный ресурс]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48371524> (дата обращения: 17.10.2022).
54. Программный комплекс для семантической нейросетевой сегментации пигментных новообразований кожи [Электронный ресурс]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48373157> (дата обращения: 17.10.2022).
55. Среда морфологической фильтрации с нейросетевым распознаванием дерматоскопических изображений пигментных новообразований кожи [Электронный ресурс]. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46481557> (дата обращения: 17.10.2022).

ДОМАШНИЙ МИКРОРЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ЦЕНТР КАК ФОРМА ОРГАНИЗАЦИИ РАЗВИВАЮЩЕГО УХОДА ЗА ДЕТЬМИ С ТЯЖЕЛЫМИ МНОЖЕСТВЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В РАЗВИТИИ (ВКЛЮЧАЯ ОНКОЛОГИЮ) В ТОМ ЧИСЛЕ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ

Организация: МРЦ «Равенство» Новомалыклинский район Ульяновск

Проектная команда: Матвеева И.В.¹, Колос О.А.², Дружинина А.Р.³

- 1. Учитель-логопед*
- 2. Педагог-психолог*
- 3. Инструктор по физической культуре*

По данным Федеральной службы государственной статистики на 1 января 2022 года в России насчитывается более 704 тысяч детей с ограниченными возможностями здоровья (далее — ОВЗ) и инвалидностью. Такие дети нуждаются в организации реабилитации и абилитации, направленных на создание благоприятных условий и равных возможностей для обеспечения их всестороннего развития и самореализации, успешной интеграции в жизнь общества, повышение качества их жизни.

В Новомалыклинском районе Ульяновской области на начало 2022 года проживает около 100 детей с установленной инвалидностью, аналогичная ситуация наблюдается и в других районах области. Однако реабилитационные отделения для детей и подростков с ОВЗ есть не во всех районных центрах Ульяновской области.

Реабилитационные услуги, несомненно, востребованы семьями, воспитывающими детей с ограниченными возможностями здоровья. В настоящее время семьи, воспитывающие детей-инвалидов и детей с ОВЗ, сталкиваются с рядом проблем, препятствующих обеспечению непрерывного процесса комплексной реабилитации ребенка: отдаленность места проживания семьи от учреждений реабилитации; специфика состояния здоровья детей-инвалидов и детей с ОВЗ; сложное материальное положение, затрудняющее приобретение необходимого реабилитационного и игрового оборудования, а также специального инвентаря для использования в домашних условиях; ограниченность личностных ресурсов родителей (законных представителей) для выполнения реабилитационных мероприятий в связи с их особенностями, вызванными длительным уходом за больным ребенком.

Все вышеперечисленное показывает своевременность реализации в микрореабилитационном центре «Равенство» стационарозамещающей технологии домашний микрореабилитационный центр — «Дом» (далее — ДМРЦ «Дом») в рамках реализации проекта при грантовой поддержке «Фонда поддержки детей», находящихся в трудной жизненной ситуации с 1 апреля 2019 года.

Целью деятельности стационарозамещающей технологии ДМРЦ — «Дом» является создание реабилитационной и коррекционно-развивающей среды в домашних условиях, способствующей компенсации ограничений жизнедеятельности, социализации и гармоничному развитию ребенка-инвалида в семье.

Задачи стационарозамещающей технологии ДМРЦ «Дом»:

- создание базы данных семей, воспитывающих детей-инвалидов и детей с трудностями в социальной адаптации, с тяжелыми множественными нарушениями развития, с ограничениями в передвижении, нуждающихся в предоставлении социальных ус-

луг в индивидуальной форме, в целях повышения их реабилитационного, интеграционного и коммуникативного потенциала;

- реализация индивидуального реабилитационного маршрута, включающего в себя индивидуальные программы реабилитации ребенка и членов семьи в домашних условиях;
- обеспечение реабилитационным и игровым оборудованием, предоставляемым семье во временное безвозмездное пользование;
- оказание помощи семьям, воспитывающим детей-инвалидов и детей, испытывающих трудности в социальной адаптации, с тяжелыми множественными нарушениями развития;
- предоставление консультативной помощи родителям для повышения уровня их социально-педагогической грамотности в вопросах воспитания, развития и реабилитации ребенка, в том числе в дистанционной форме.
- повышение родительской компетентности в вопросах воспитания, обучения и развития ребенка с ограниченными возможностями.

Целевая группа проекта ДМРЦ — это дети-инвалиды, проживающие в семьях, не имеющие возможности посещать реабилитационные центры в связи со сложными сочетанными диагнозами, высокой степенью ограничений мобильности. Так же к целевой группе относятся и непосредственно семьи, воспитывающие детей-инвалидов (т.е. родители, опекуны, попечители и другие лица, непосредственно связанные с детьми целевой группы проекта).

Принципиальное отличие от других форм работы заключается в том, что технология ДМРЦ не просто «приходит в дом и семью» ребёнка-инвалида с различными видами помощи, а формирует целостную систему абилитации и комплексной реабилитации в условиях реабилитационной и коррекционно-развивающей среды, то есть любая из этих технологий может быть включена внутрь технологии ДМРЦ, в зависимости от потребностей семьи и ребенка.

Следует помнить, что ДМРЦ является семейно-центрированной формой работы и в фокусе нашей работы находится не только ребенок, но семья в целом.

ДМРЦ представляет собой совокупность взаимосвязанных элементов: технические средства реабилитации и абилитации, в том числе реабилитационные и коррекционно-развивающие игры, адаптированную жилую среду, реабилитационные технологии, реабилитационные программы и программы работы с семьёй ребёнка-инвалида в домашних условиях, специалистов и родителей, осуществляющих предоставление реабилитационных услуг, методы оценки результативности реабилитации коррекционно-развивающей работы. Таким образом, технология ДМРЦ предусматривает перемещение центра тяжести реабилитационной работы в семью, так как реабилитационную среду создают в домашних условиях в привычной для ребенка благоприятной атмосфере.

В рамках реализации проекта проводятся мероприятия по повышению компетентности родителей в вопросах реабилитации, абилитации детей-инвалидов в домашних условиях, такие как консультационно-образовательные мероприятия (мастер-классы, вебинары, интерактивные семинарские практикумы). Формирование кейса дистанционных реабилитационных занятий с детьми-инвалидами в домашних условиях.

Реабилитационную работу в условиях стационарозамещающей технологии ДМРЦ «Дом» осуществляют учитель-логопед, педагог-психолог и инструктор по физической культуре. При необходимости к сотрудничеству привлекаются медицинские работники, юристы, волонтеры. Согласно плану работы специалисты бригады ДМРЦ «Дом» выезжают на проведение реабилитационных мероприятий на соответствующем транспортном средстве, оснащенном оборудованием, необходимым для оказания реабилитационных услуг. На-

пример: тренажёры, развивающие мини центры, интерактивное оборудование, бизборды, адаптированные игровые наборы и др. Благодаря современному оборудованию повышается качество, оказываемых услуг по реабилитации и абилитации. Детям-инвалидам, членам их семей предоставляются медицинские, психологические, коррекционно-развивающие и правовые услуги. Все услуги ДМРЦ «Дом» оказываются бесплатно.

Одним из важных условий успешности реабилитационной работы является её комплексность, которая предполагает проведение диагностики, коррекционно-развивающих занятий с ребенком, социально-реабилитационной работы с семьями детей-инвалидов, обучение родителей приемам реабилитационной работы в домашних условиях, использование реабилитационного оборудования, которое предоставляется в прокат.

Этапы реабилитационной работы с ребенком в условиях стационарозамещающей технологии ДМРЦ «Дом»:

I. Диагностический. Для сбора информации о состоянии ребенка на этапе диагностики специалисты используют программно-методические и диагностические материалы: комплект для психолого-педагогической диагностики познавательного развития детей по методике Е.А. Стребелевой, психодиагностический комплект методик для детей «Кагитон», диагностический комплект М.М.Семаго, логопедический комплект обследования детей по методике В.М.Акименко.

II. Коррекционный. На коррекционно-развивающих занятиях с детьми-инвалидами применяются дидактические и интерактивные комплексы: комплекс для профилактики и коррекции дисграфии «Море словесности», набор логопеда для работы с детьми-аутистами «Говоряша», игровые наборы «Дары Фребеля», «Интерактивный пол», «Умное зеркало», интерактивная песочница-стол. Также в процессе реабилитационных мероприятий детям и родителям оказывается необходимая психологическая помощь и поддержка. Специалисты ДМРЦ осуществляют свою работу на основе краткосрочной индивидуальной программы реабилитации и абилитации детей-инвалидов, которая направлена на восстановление моторных, речевых и психических функций у детей с нарушениями слуха, зрения, опорно-двигательного аппарата, с нарушениями эмоционально-волевой сферы и интеллекта. Проведение коррекционно-развивающих занятий в комфортной домашней обстановке, с сохранением привычного окружения для ребенка способствует снижению тревожности и психоэмоционального напряжения у него.

III. Аналитический. На данном этапе подводятся итоги реализации комплексной программы реабилитации, анализируются результаты работы специалистов с ребенком и его семьей, проводится корректировка реабилитационных программ.

Для изучения реабилитационных возможностей семьи как ближайшего окружения ребенка проводится диагностика родителей (законных представителей). Для изучения детско-родительских отношений, родительских установок используется опросник родительского отношения (А.Я.Варга, В.В. Столин), также применяются первичная анкета, промежуточная анкета, помогающие семье выступить инициатором запроса.

В рамках работы «Микрореабилитационного центра» родители принимают активное участие в занятиях с детьми, в ходе которых учатся лучше понимать потребности своих детей. Когда родители знают, что действуют правильно и видят результат своих усилий, снижается уровень тревожности, улучшается эмоциональный климат в семье.

С целью обеспечения непрерывности процесса реабилитации предусмотрены мероприятия, направленные на повышение родительской компетентности в вопросах воспитания и обучения своего ребенка и, в конечном итоге, повышения качества его жизни, а также информирования о примерах истории успеха людей с ограниченными возможностями.

Одним из главных условий создания оптимальной реабилитационной среды в домашних условиях является обеспечение ребенка необходимым реабилитационным оборудованием. Спектр необходимого оборудования достаточно широкий и устанавливается в зависимости от нуждаемости и потребности ребенка. Реабилитационное и игровое оборудование выдается семье ребенка-инвалида во временное пользование на основании договора безвозмездного временного пользования: трехколесные реабилитационные велосипеды для детей с детским церебральным параличом (далее — ДЦП), имитатор ходьбы, динамические вертикализаторы, массажные коврики, ортопедические стулья для детей с ДЦП, панели-лабиринты, бизикубы, музыкальные звуковые панели и другое. Использование реабилитационного и игрового оборудования в домашних условиях позволяет сделать каждое занятие не только увлекательным и интересным, но и эффективным, запоминающимся, обеспечивает непрерывность процесса реабилитации. Во время занятий и игры у ребенка происходит развитие мелкой моторики, тренировка опорно-двигательного аппарата, формирование внимания к деталям, развитие пространственного мышления, творческого воображения, формирование познавательного интереса.

Анализ итогов работы показал, что за 2021 год более 10 семей с детьми-инвалидами получили более 600 социальных услуг. Многие семьи получили в прокат реабилитационное и игровое оборудование.

По данным анкетирования с целью изучения удовлетворенности родителей качеством предоставления реабилитационных услуг 90 % семей отметили улучшения состояния своего ребенка (улучшились показатели памяти, активного внимания, операциональной стороны мышления, мелкой моторики и координации движений; удалось стабилизировать эмоциональный настрой детей и укрепить детско-родительские отношения).

Таким образом, мы можем говорить о том, что реализация стационарозамещающей технологии ДМРЦ «Дом» дает возможность семьям с детьми с ОВЗ, в том числе с установленной инвалидностью, получать качественную социальную помощь, решать многие стоящие перед ними вопросы.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Организация: ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

Проектная команда: Матвеева М.В.¹, Самойлова Ю.Г.², Толмачев И.В.³,
Солдатов А.А.⁴, Вачадзе Т.Д.⁵, Каверина И.С.⁶, Лаптев Н.В.⁷, Лаптев В.В.⁸

1. Доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней
2. Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней, руководитель центра клинических исследований ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России
3. Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОЛ «БЦП» ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава
4. Кандидат медицинских наук, ассистент НОЛ «БЦП» ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава РФ
5. Ординатор 1-го года по эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава РФ
6. Специалист в области применения цифровых технологий в области экономического анализа и маркетинга
7. Разработчик алгоритмов на основе технологии машинного обучения
8. Разработчик алгоритмов на основе технологии машинного обучения

ВВЕДЕНИЕ

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Рост распространённости хронических неинфекционных заболеваний, рецидивирующее течение ожирения и стойкость его симптомов требует новых решений и поиска инструментов скрининга метаболических нарушений в педиатрической практике на самых ранних этапах формирования. В настоящее время вектор современной медицины можно охарактеризовать как 7 «П»-медицину, включающую такие принципы как: персонализация, предикция, превентивность, партисипативность и прецизионность, что обуславливает необходимость предотвращения реализации фенотипа ожирения, как ключевого фактора риска развития ряда хронических неинфекционных заболеваний в будущем. Особое значение профилактика принимает в педиатрической практике в связи с тем, что многие процессы обратимы с одной стороны при своевременной коррекции, и имеют тяжелейшие последствия с другой стороны при отсутствии ранней и иногда доклинической диагностики и лечения.

Вызовы Всемирной организации здравоохранения и международных профилактических организаций во всем мире диктуют необходимость профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), включающие в себя сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, хронические респираторные болезни и сахарный диабет, которые на современном этапе являются основными препятствиями на пути к устойчивому развитию в XXI в, так как признаны лидирующей причиной смертности и инвалидности во всем мире. Ежегодно от их последствий умирают 41 млн человек, что составляет 71% всех случаев смерти в мире. Экспертами ВОЗ отмечены следующие угрозы и риски для России: высокая смертность вследствие сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, травм и отравлений; недостаточная эффективность существующих мер по предупреждению ин-

фекционных заболеваний; неэффективная система реабилитации; высокая стоимость лекарственной терапии социально значимых заболеваний; высокий уровень алкоголизации населения, в том числе молодежи; параллельный всплеск «болезней нищих» (туберкулеза, педикулеза и т.п.) и «болезней богатых» (стрессов, нервных патологий, расстройств личности и т.п.) вследствие усиливающегося социального расслоения населения; склонность россиян к самолечению и высокий уровень недоверия к «официальной медицине». Вызовы «7П медицины» с повсеместным внедрением технологий персонификации, информатизации Здравоохранения определяют в настоящее время инновационный путь развития медицинской отрасли. При этом разработка и внедрение новых лучших практик для медицинской науки и Здравоохранения сталкиваются с серьезными ограничениями, связанными с кадровым дефицитом, с одной стороны, и сниженной мотивацией населения, недостаточным финансированием и низкой лояльностью к системе Здравоохранения. Актуальной задачей является использование новых подходов: всеобщий охват услугами, лонгитуданальные наблюдения на протяжении всей жизни; стратегии, основанные на фактических данных, многосекторальные взаимодействия. Инвестициями в будущее станут новые тренды в медицине, сохранение и приумножение качественной жизни, рост экономики, использование качественных и доступных сервисов и ресурсов, все то, что позволяет программировать здоровье. В основе превентивного подхода управления здоровьем лежит использование принципов предиктивного скрининга и метаболического «окна возможностей» для профилактики ХНИЗ. Указанные технологические решения могут быть использованы как для реализации задач диагностики, лечения, профилактики и реабилитации заболеваний, так и в оптимизации менеджмента в Здравоохранении. В России существует скрининговая система «ОРИСКОН», нацеленная на выявление рисков развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) у взрослых. Но данная система лишь констатирует факт наличия риска ХНИЗ, является обобщающей и предназначена для взрослого населения. В применяемой во всем мире для диагностики ожирения (как одного из ХНИЗ) в детстве программе «Anthro»/ «Anthro +» используется индекс массы тела (ИМТ), не являющийся надежным прогностическим показателем, и не учитываются метаболические параметры. Популяционные исследования показали, что накопление жира в нижней части тела (ягодично-бедренная область) связано с защитным профилем липидов и глюкозы, а также со снижением распространенности сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний после поправки на общую массу жира в организме [Goossens GH et al., 2017]. Данные результаты подтверждают необходимость оценки не только ИМТ, но и композиционного состава тела для прогнозирования рисков реализации метаболических нарушений. Несмотря на то, что двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, как и другие лучевые методы, относится к эталонным в определении композиционного состава тела, их использование в рутинной практике или в качестве скрининга затруднено в связи с наличием лучевой нагрузки и дороговизной [Подчиненова Д.В., 2019]. Рядом исследователей доказана сопоставимость результатов эталонных методик определения состава тела (ДРА, компьютерная томография, метод дейтериевого разбавления и др.) и биоимпедансметрии, что делает эту методику перспективной для использования в клинической практике для массового обследования детского населения в декретированные сроки, так как она мобильна, неинвазивна и не предполагает лучевой нагрузки [Самойлова Ю.Г. и др., 2019; Yu O.K. et al., 2010; Seo Y.G. et al., 2018; Diouf A. et al., 2018]. Ряд исследований показал взаимосвязь между показателями композиционного состава тела при помощи биоимпедансметрии и метаболическими маркерами ожирения [Karatzis K. et al., 2016; Самойлова Ю.Г. и др., 2019]. Вспомогательным инструментом, для поиска значимых взаимосвязей и достижения достаточной чувствительности и специфичности служит искусственный интеллект, а именно метод построения нейросетей [Kaul V. et al.,

2020]. Особенное место в данной парадигме занимает когнитивная система IBM Watson, которая в отличие от систем, которые использовали либо прямое рассуждение (следование правилам от данных к заключениям), обратное рассуждение (следование правилам от выводов к данным), либо созданные вручную правила «если-то», эта технология, называемая DeepQA, использовала естественные языковые обработки и различные поисковые запросы для анализа данных по неструктурированному контенту для генерации вероятных ответов [Kaul V. et al., 2020; Ferrucci D.L. et al., 2013].

АКТУАЛЬНОСТЬ

В России хронические неинфекционные заболевания являются причиной 75% всех смертей. Экономический ущерб только от этих заболеваний составляет около 1 трлн. рублей в год (около 3% ВВП). Основными причинами такого положения дел являются тяжелые социально-экономические потрясения, имевшие место в нашей стране в конце XX века, а также недостаточное развитие мер профилактики хронических неинфекционных заболеваний. Окном возможностей превентивных мер приходится именно на детский возраст, когда любые лечебно-профилактические вмешательства наиболее эффективны. При этом, быстрый алгоритм непосредственно на диспансерном приеме у врача, в медицинском кабинете школ, а также непосредственно на интернет-портале позволит выделить группы риска детей, наиболее уязвимых по развитию основных хронических неинфекционных заболеваний.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые будет представлен продукт — программное обеспечение, программного обеспечения, предназначенные для применения в медицине и здравоохранении, прошедшее все необходимые этапы апробации с позиции доказательной медицины. Данная тематика для коллектива является новой, однако входит в круг интересов развития научного направления — превентивного программирования здоровья.

Проект направлен на решение проблемы риска возникновения и развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) у людей, находящихся в группе риска. В настоящее время решение проблемы профилактики наиболее значимых ХНИЗ строится на оценке действующих факторов риска и их устранении, либо значимом снижении интенсивности их воздействия. В основном это поведенческие или конвенционные факторы. При рассмотрении механизмов возникновения и развития важнейших неинфекционных заболеваний регистрируемые нарушения в основных звеньях системного гомеостаза рассматриваются как правило на стадии имеющегося заболевания. То есть человек оказывается в ситуации, когда лечение заболевания требует от него затрат значительных ресурсов, в то же самое время, момент, когда процесс развития заболевания можно остановить уже упущен. Нарушения, выявленные на донозологической стадии, могут расцениваться как звено запуска каскада патологических изменений, приводящих к возникновению заболевания при определенных условиях. Целенаправленная коррекция этих нарушений в сочетании с воздействием на значимые факторы риска могут явиться эффективным инструментом предотвращения развития важнейших заболеваний. Именно этим определяется актуальность и научная значимость заявляемого проекта. В качестве основного инструмента, позволяющего осуществлять контроль, прогнозирование и коррекцию факторов риска развития ХНИЗ предлагается использование нейросетевой платформы дистанционного мониторинга для поддержания здорового образа жизни и профилактики хронических заболеваний.

ИДЕЯ

Основная идея проекта заключается в создании интернет-портала оценки риска ожирения у детей на основе апробированного алгоритма с использованием клинико-метаболических, биопсихосоциальных и машинных инструментов с позиции персонализированной медицины и научным подходом. Разработана диагностическая технология с применением методов машинного обучения и на ее основе сформирована прогностическая модель диагностики хронических неинфекционных заболеваний у детей.

ЗАДАЧИ

Задачи направлены на получение следующих конечных точек:

1. Выявление групп риска развития ожирения в детской популяции.
2. Снижение затрат государства на лечение и реабилитацию детей и увеличение ожидаемой продолжительности жизни у жителей Томской области и России в целом.
3. Снижение частоты посещений лечебных медицинских учреждений детьми и подростками.

Методы исследования:

1. Оценка анамнестических данных (состояние здоровья родителей, акушерский анамнез матери, наследственность по хроническим неинфекционным заболеваниям, наличие сопутствующих заболеваний у ребенка).
2. Антропометрические измерения (рост, вес, ОТ, ИМТ), с учетом пола и возраста и оценкой стандартного отклонения от среднего (SDS — standard deviation score).
3. Анализ композиционного состава тела (аппарат экспертного класса InBody 770, Корея)
4. Разработка программного комплекса для реализующего функционал модели управления для дистанционной профилактики и реабилитации хронических неинфекционных заболеваний на основе цифровых инструментов.
5. Проведение испытаний разработанной модели управления и проанализировать эффективность применения разработанных цифровых инструментов.

В настоящее время все 4 пункта проведены и происходит апробация приложения.

Функциональная характеристика: ПО-05.01.10 предиктивная (Predictive) и дополненная (Augmented) аналитика, в том числе интеграция с инструментами продвинутой обработки данных (Data Science), автоматическая обработка и интерпретация данных с использованием искусственного интеллекта, включая технологии семантического анализа данных из различных источников.

Разрабатываемый программный продукт объединяет передовые подходы в области предиктивной аналитики на основе данных (персонализированные системы поддержки принятия решений), связанных с ожирением и вредными привычками.

Особенности предлагаемого решения:

1. Модуль предиктивной аналитики построен на основе технологий искусственного интеллекта, клинически обоснованных критериях и интегральных показателях
2. Использование различных источников данных о состоянии здоровья, в том числе данные о физической активности, питании, составе тела, вредных привычках
3. Персонализированный подход к построению системы поддержки принятия решений, адаптация математической модели под конкретного человека

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коллективом проекта накоплен большой объем данных мультицентрового исследования по оценке факторов риска развития ожирения и ХНИЗ у молодых людей (по каждому человеку более 160 измеряемых параметров, количество записей в настоящий момент более 1500 человек, на основе указанного датасета разработана нейросеть предсказывающая риск развития и стадию ожирения у детей школьного возраста). Разработан прототип платформы реализующий основной функционал — сбор разнородных данных (анкетные данные согласно рекомендациям ВОЗ и данные измерения состава тела), поддержка принятия врачебных решений (оценка риска развития ожирения различных стадий у детей младшего и среднего школьного возраста). По тематике проекта оформлены результаты интеллектуальной деятельности в виде одного патента на изобретение и двух зарегистрированных программ для ЭВМ.

Конкурентными преимуществами разрабатываемого решения является модуль предиктивной аналитики, основанный на обученной нейронной сети. Указанный модуль позволяет не только отслеживать динамику соблюдения баланса между питанием, физической нагрузкой и метаболизмом, но информировать пользователя о регрессивной динамике ухудшения состояния. Также важным элементом платформы является возможность проведения телемедицинской консультации со специалистом по питанию при необходимости.

Основными целевыми сегментами являются взрослые люди, со средним (или выше среднего) достатком (по данным исследований ВШЭ и Альфа-банка — порядка 30% населения РФ), относящиеся к следующим категориям:

- родители детей от 10 до 17 лет (порядка 15% населения РФ (по разным данным));
- люди с риском хронических неинфекционных заболеваний (более 60%, по результатам исследования ГФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России» <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1095>);
- ЗОЖ-активисты (по данным Росстата — 32,8% мужчин и 54,5% женщин).
- биохакеры (несколько тысяч по разным оценкам);
- клиенты фитнес-центров (26,3% россиян <https://marketing.rbc.ru/articles/10397/>);
- спортсмены-любители (38% населения РФ <https://ria.ru/20180828/1527330741.html>).

Ввиду того, что указанные категории, определенно, пересекаются, однако данных соответствующих исследований в открытом доступе найти не удалось, по нашей оценке, целевая аудитория может составлять, порядка 30% от населения с достатком выше среднего или средним, то есть, около 13 млн. чел.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ПОБЕДИТЕЛЬ)

Организация: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Проектная команда: Мелконян К.И.¹, Солоп Е.А.²

1. Заведующая ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

2. Лаборант-исследователь лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, студент 2 курса направления Биология ФГБОУ ВО КубГУ

ВВЕДЕНИЕ

Социально-значимые заболевания наносят значительный ущерб для общества, связанный с потерей трудоспособности населения, большими затратами на профилактику, лечение и реабилитацию этих заболеваний, а также с преждевременной смертностью. Среди этих заболеваний ведущее место занимают сердечно-сосудистые заболевания, в частности дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), которая приводит к инвалидизации в молодом возрасте [1].

Число людей, страдающих данным заболеванием с каждым годом, неуклонно растет. До 5% населения планеты в возрасте 20-60 лет имеют ДКМП. Среди заболевших 60-92% составляют мужчины [2].

Дилатационная кардиомиопатия является наиболее распространенной кардиомиопатией в мире и представляют собой гетерогенную группу заболеваний миокарда, которая характеризуется дилатацией левого или обоих желудочков и снижением сократительной функции. ДКМП приводят к застойной сердечной недостаточности, тромбоэмболическому синдрому, нарушению ритма и внезапной сердечной смерти. На долю дилатационной кардиомиопатии приходится 51% трансплантаций сердца, 33% имплантации дефибрилляторов, 38% механических средств поддержки кровообращения [3, 4].

Очень сложно предсказать заранее ДКМП, так как существует множество факторов риска. В качестве причин развития болезни рассматривают ишемическое повреждение миокарда, генетические и метаболические нарушения, вирусные инфекции, алкоголизм, диабет, прием наркотиков, а также послеродовые осложнения (рисунок 1).



Рисунок 1 — Основные причины развития ДКМП

Одной из причин высокой смертности при ДКМП является сложность диагностики на ранних стадиях заболевания, из-за отсутствия специфических критериев. Так, средняя

продолжительность жизни пациентов с дилатационной кардиомиопатией составляет 7 лет. Первичный диагноз ставится методом исключения других заболеваний, при развитии которых возможно проявление дилатации полостей сердца и недостаточное кровообращение. Инструментальная диагностика проводится с помощью электрокардиографии, УЗИ, однако поставить точный диагноз позволяет гистологический анализ биоптата миокарда [5].

Своевременной диагностике может способствовать применение искусственного интеллекта (ИИ) с формированием предварительного заключения, на которое врач сможет полагаться для постановки заключительного диагноза. Существует несколько распространенных типов ИИ, например, экспертная система и машинное обучение. Экспертная система — это компьютерная система, предназначенная для решения сложных задач, генерирующая прогнозы под наблюдением экспертов. Машинное обучение — это область ИИ, которая требует больших объемов данных для дальнейшего обучения, способствует быстрому и точному анализу. В последние годы искусственный интеллект активно используют в разных отраслях медицины, например, при диагностике острых и хронических заболеваний, для обнаружения злокачественных новообразований, при выявлении предикторов эклампсии в первом триместре и в других случаях [6, 7].

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Внедрение гистологического анализа внесло большой вклад в постановку точного диагноза. При микроскопии исследователь визуально оценивает изменения в кардиомиоцитах и в соединительной ткани. Для верификации диагноза врачу необходимо сравнить все параметры, полученные при гистологическом анализе, с нормальной гистологической картиной (рисунок 2). К характерным особенностям ДКМП относятся удлинение волокон миокарда, разрыв мышечных пучков и фибриллогенез. Было выявлено, что на ранних стадиях фиброз отмечается в периваскулярных областях, а на поздних стадиях — в межфибриллярном интерстиции [8].

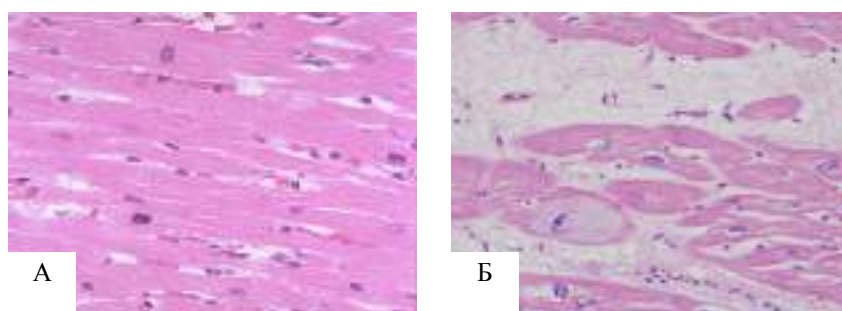


Рисунок 2 — Гистологическая картина миокарда. А — здоровое сердце; Б — сердце при ДКМП.

Гистологический анализ — достаточно трудоемкий процесс, а его эффективность зависит в первую очередь от внимательности, опытности врача и умения правильно интерпретировать результаты. Также из-за нехватки высококвалифицированных кадров в больницах рабочая нагрузка увеличивается, что приводит к неточности данных. Для устранения этих проблем врачам могут помочь технологии ИИ, которые будут запрограммированы на распознавание патологий.

В мировой практике искусственный интеллект активно применяется в кардиологии. При этом для диагностики и лечения кардиомиопатии разработки ИИ все еще находятся в зачаточном состоянии и направлены на обработку информации, полученной при электро-

кардиографии и ультразвуковом исследовании [9]. Технологий искусственного интеллекта для диагностики ДКМП при помощи анализа гистологических данных не существует.

Возможные методы создания искусственного интеллекта для диагностики ДКМП на основе гистологического анализа

На разработку необходимы значительные средства, команда разработчиков и большой объем данных в качестве обучающей выборки. Получение такого массива данных требует большого количества времени. Организовать сбор первичного материала врачами без ущерба для их непосредственных обязанностей — сложная задача.

Для решения данной проблемы можно привлечь студентов медицинских университетов в рамках обучения дисциплинам «Гистология» и «Патологическая анатомия». На занятиях студенты могут анализировать образцы тканей пациентов с ДКМП и обрабатывать полученные результаты для создания базы данных (датасета), которую можно использовать для обучения ИИ (рисунок 3).

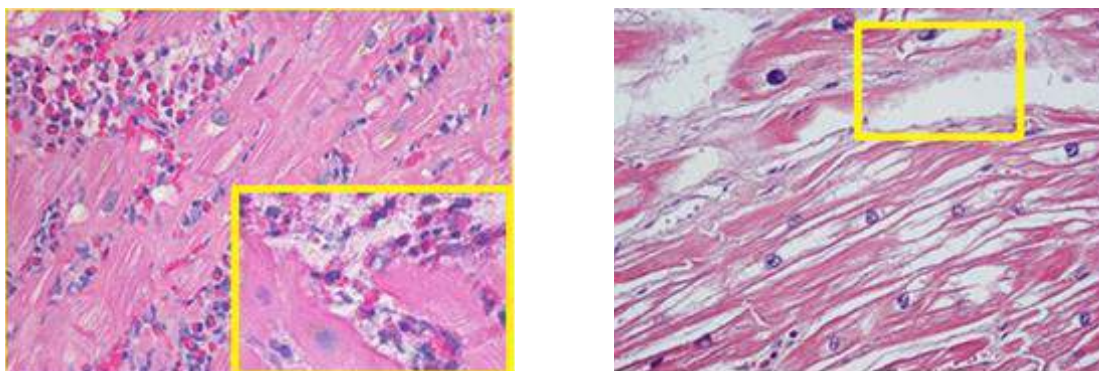


Рисунок 3 — Гистологическая картина биопсийного материала взятого при дилатационной кардиомиопатии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технологии искусственного интеллекта все чаще используются в медицинской практике как для диагностических целей, так и для лечения различных заболеваний. Использование ИИ в области кардиологии открывает новые возможности для понимания заболевания и повышения качества оказания медицинских услуг пациентам. Однако на сегодняшний день не существует технологий ИИ, которые будут направлены на диагностику дилатационной кардиомиопатии.

Для создания технологии глубокого обучения нужна большая база данных, которую возможно получить благодаря студентам медицинских вузов. Этот метод позволит уменьшить нагрузку на врача и увеличить процент точных диагнозов, а также будет способствовать углублению фундаментальных знаний студентов по профильным и смежным дисциплинам.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Нагибина Ю.В., Захарова Л.А. Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца и качество жизни // Российский кардиологический журнал. — 2017. — №. 3. — С. 155-159.
2. Sarohi V., Srivastava S., Basak T.A. Comprehensive Outlook on Dilated Cardiomyopathy (DCM): State-Of-The-Art Developments with Special Emphasis on OMICS-Based

-
- Approaches // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. — 2022. — V. 9. — №. 6. — P. 174.
3. Lannou S., Mansencal N., Couchoud C., Lassalle M., Dubourg O., Stengel B., Jacquelinet C., Charron P. The public health burden of cardiomyopathies: insights from a nationwide inpatient study // *Journal of clinical medicine*. — 2020. — V. 9. — №. 4. — P. 920.
 4. Weintraub R.G., Semsarian C., Macdonald P. Dilated cardiomyopathy // *The Lancet*. — 2017. — V. 390. — №. 10092. — P. 400-414.
 5. Jefferies J.L., Towbin J.A. Dilated cardiomyopathy // *The Lancet*. — 2010. — V. 375. — №. 9716. — P. 752-762.
 6. Shen J., Casper J.P., Jiang B., Chen J., Song J., Liu Z. Artificial intelligence versus clinicians in disease diagnosis: systematic review // *JMIR medical informatics*. — 2019. — V. 7. — №. 3. — P. e10010.
 7. Mirbabaie M., Stieglitz S., Frick N.R.J. Artificial intelligence in disease diagnostics: A critical review and classification on the current state of research guiding future direction // *Health and Technology*. — 2021. — V. 11. — №. 4. — P. 693-731.
 8. Radu R.I. Bold A., Pop O.T., Mălăescu D.G., Gheorghisor I.R.I., Mogoantă L. Histological and immunohistochemical changes of the myocardium in dilated cardiomyopathy // *Rom. J. Morphol. Embryol.* — 2012. — V. 53. — №. 2. — P. 269-275.
 9. Kim K.H., Kwon J.M., Pereira T., Attia Z.I., Pereira N.L. Artificial Intelligence Applied to Cardiomyopathies: Is It Time for Clinical Application? // *Cardiology Reports*. — 2022. — V. 1-9.

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСПЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ПОМОЩИ МОДЕЛИ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ

Организация: ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Проектная команда: Пьянзова Т.В.¹, Холодов А.А.²

1. Заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук
2. Аспирант кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

Основными препятствиями на пути борьбы с туберкулезом, согласно данным Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) является рост количества пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ и штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ, ШЛУ) возбудителя [1]. В то же время указанные факторы приводят к необходимости расширения спектра назначаемых пациентам противотуберкулезных препаратов (ПТП), а также к пролонгации сроков их приема [2]. Как ВИЧ-инфекция, так и противотуберкулезная терапия (ПТТ) повышают риск развития нежелательных явлений у больных туберкулезом [3, 4]. Самыми распространенными из них являются диспептические явления, частота развития которых во фтизиатрической практике достигает 70% [5]. Многолетний анализ распространенности диспептического синдрома демонстрирует рост доли диспептического синдрома у больных туберкулезом, который приобрел огромный масштаб в последнее десятилетие [5-8] (смотреть таблицу 1).

Таблица 1. Данные исследований о частоте развития диспептического синдрома у больных туберкулезом за период 2012-2019 г.

Исследование	Мощность исследования	Год проведения	Диспептический синдром (Абс.)	Диспептический синдром (%)
Jacobs T. Q. et al.	2012	350 чел.	71 чел.	20,5%
Степанова Н.А. и др.	2016	114 чел.	72 чел.	63,2%
Щегерцов Д.Ю. и др.	2018	500 чел.	293 чел.	58,6%
Петрова Н.Н. и др.	2019	216 чел.	152 чел.	70,1%

Важно отметить, что наличие нежелательных явлений в виде диспептического синдрома приводит к снижению эффективности лечения туберкулеза [4].

Во-первых, клинические проявления диспепсии приводят к снижению качества жизни пациентов, следствием чего является снижение приверженности их к терапии. Для достижения высокой эффективности ПТТ, чрезвычайно важна приверженность пациента к лечению, которая определяется не только клиническим эффектом, но и, в наибольшей степени, хорошей переносимостью и безопасностью применения ПТТ. Наиболее тяжело диспептический синдром переносится на ранних этапах лечения, что требует особого внимания к пациенту в этот период лечения [9].

Во-вторых, за счет функциональных нарушений кишечника, а также микробиологических нарушений в кишечном биотопе формируется мальабсорбция. Диспепсия снижает эффективность лечения, поскольку мальабсорбция является причиной уменьшения концентрации ПТП в плазме крови, что создает условия для селекции лекарственно-резистентных штаммов в результате воздействия более низкой, чем терапевтическая дозы [10].

Представленные данные диктуют необходимость отбора пациентов из групп риска по диспептическому синдрому для своевременного применения прицельных профилактических мер, а также повышенного внимания к данному контингенту со стороны медицинского работника.

На рынке существуют аналоги способов прогнозирования нежелательных явлений [11-13], однако они имеют свои недостатки, к которым относятся:

1. Нацеленность на прогнозирование нежелательных явлений в общем спектре аллергические, токсические реакции и т.д.);
2. Отсутствие рассмотрения в качестве прогностических критериев МЛУ возбудителя туберкулеза и ВИЧ-инфекции;
3. Использование в прогнозировании данных рутинных лабораторно-инструментальных методов;
4. Договоризна прогнозирования за счет определения маркеров развития нежелательных явлений, не определяемых широкому кругу пациентов.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Научная новизна заключается в том, что впервые создана прогностическая модель, позволяющая рассчитать риск развития диспептического синдрома у больных туберкулезом в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции и МБТ с МЛУ возбудителя до начала лечения туберкулеза, что найдет применение в клинической практике врачей-фтизиатров и поможет повысить эффективность лечения представленных контингентов за счет своевременной профилактики развития гастроинтестинальных реакций.

ИДЕЯ ПРОЕКТА

Идея проекта заключается в повышении эффективности лечения больных фтизиатрического профиля за счет формирования групп риска по диспептическому синдрому с возможностью его прицельной профилактики при помощи прогностической модели, основанной на логистической регрессии.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Создание способа прогнозирования диспептического синдрома у больных туберкулезом в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции и МЛУ возбудителя.

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА

Задачами проекта являлись:

Выявление факторов риска развития диспептического синдрома у больных туберкулезом;

Создание способа прогнозирования развития диспепсии у больных туберкулезом на основании выявленных факторов риска с применением бинарной логистической регрессии

Создание программы для электронных вычислительных машин (ЭВМ), позволяющей прогнозировать риск развития диспептического синдрома на этапе первичного осмотра пациента.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСПЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Для достижения первой задачи проведено проспективное исследование, включающее 194 пациента с туберкулезом органов дыхания. В ходе исследования пациенты разделены на группы: в 1-ю группу вошли пациенты с клиническими проявлениями диспепсии ($n=106$), во 2-ю группу без ее проявлений ($n=88$). Источниками первичной информации служили: медицинская карта стационарного больного, данные анкетирования пациентов.

В структуре гастроинтестинальных реакций среди пациентов 1-ой группы наблюдали диарею у 26 (25%) чел., запоры у 20 (19%) чел., метеоризм у 25 (24%) чел., болевой абдоминальный синдром у 28 (26%) чел., тошноту и рвоту у 13 (12%) чел.

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы IBM SPSS. Для категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона с последующим расчетом показателя отношения шансов (ОШ) и 95% доверительным интервалом. Количественные данные представлены в работе в формате медианы (Me) и интерквартильного размаха. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при значении p менее 0,05.

Значимых гендерных и возрастных различий между изучаемыми группами не установлено. В 1-ой группе наблюдали 80 (76%) мужчин, во 2-ой — 65 (74%) ($\chi^2=0,066$, $p=0,798$). Средний возраст среди лиц 1-ой группы составил 39 [34; 44,75] лет, 2-ой группы — 40 [33,5; 47] лет ($p=0,815$). Кроме того, на развитие диспептического синдрома не влиял и социальный статус больных. В 1-ой группе не работающими в трудоспособном возрасте являлись 44 пациента (42%), во 2-ой группе — 38 чел. (43%) ($\chi^2=0,055$, $p=0,815$).

Синдром зависимости от психоактивных веществ регистрировали у 44 (42%) чел. 1-ой группы и у 26 (30%) чел. 2-ой группы ($\chi^2=2,984$, $p=0,085$). Синдром зависимости от алкоголя в 1-ой группе установлен у 76 (72%) чел, во 2-ой — у 27 (31%) чел., ($\chi^2=32,481$, $p=0,001$, ОШ=5,723 при 95% ДИ [3,080-10,635]). В 1-ой группе выявлено 60 (57%) курящих пациента, во 2-ой группе — 29 (33%) чел. ($\chi^2=10,830$, $p=0,001$, ОШ=2,654 при 95% ДИ [1,475-4,775]).

Среди клинических форм туберкулеза преобладала диссеминированная и инфильтративная. Реже встречали казеозную пневмонию, цирротический туберкулез легких, очаговый туберкулез легких, туберкулему, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, фиброзно-кавернозный туберкулез легких (ФКТЛ). Исследование корреляции формы туберкулеза и развитием диспепсии не дало результатов, исключая ФКТЛ. Данная форма туберкулеза встречалась у 2 (2%) чел. 1-ой группы и у 8 (9%) чел. 2-ой группы ($\chi^2=3,737$, $p=0,044$, ОШ=2,315 при 95%ДИ [0,040-0,931]).

Энтероколиты наблюдали у 9 (9%) чел. 1-ой группы и у 2 (2%) чел. 2-ой группы ($\chi^2=3,534$, $p=0,061$). Хронические неспецифические заболевания легких регистрировали у 9 (9%) чел. 1-ой группы и у 9 (9%) чел. 2-ой группы ($\chi^2=0,155$, $p=0,694$). В 1-ой группе гепатитами страдали 18 (17%) чел., во 2-ой группе — 20 (23%) чел. ($\chi^2=1,008$, $p=0,316$). Хронический панкреатит наблюдали у 7 (7%) чел. 1-ой и у 2 (2%) чел. 2-ой группы ($\chi^2=2,079$, $p=0,150$). Сахарный диабет единично регистрировали в 1-ой группе (1%), во 2-ой группе данную нозологию не регистрировали вовсе ($\chi^2=0,842$, $p=0,359$). Заболевания желудка встречали у 11 (10%) чел. 1-ой и у 4 (5%) чел. 2-ой группы ($\chi^2=2,349$, $p=0,126$).

Среди ПТП, входящих в схемы лечения туберкулеза на развитие диспептического синдрома влиял изониазид, который принимали 9 (9%) чел. 1-ой группы и 17 (19%) чел. 2-ой ($\chi^2=4,857$, $p=0,028$, ОШ=0,388 при 95%ДИ [0,163-0,919]) и рифампицин, который принимали 9 (9%) и 19 (22%) чел. соответственно ($\chi^2=6,682$, $p=0,010$, ОШ=0,337 при 95%ДИ [0,144-0,789]). Кроме того, на возникновение гастроинтестинальных реакций статистически значимо влиял этамбутол. Среди пациентов 1-ой группы его принимали 18 (17%) чел., 2-ой — 28 (32%) чел. ($\chi^2=5,680$, $p=0,018$, ОШ=0,443 при 95% ДИ [0,225-0,873]). Остальные ПТП, включая препараты II ряда, не являлись фактором риска возникновения диспептического синдрома.

В 1-ой группе лечение по IV и V режимам химиотерапии получали 95 (90%) чел., а во 2-ой — 64 (73%) чел. ($\chi^2=8,491$, $p=0,004$, ОШ=3,104 при 95% ДИ [1,415-6,807]). Однако, влияния продолжительности лечения количество суточных доз ПТП на формирование диспепсии не влияло. На момент исследования пациенты 1-ой группы в среднем приняли 46,5 [30; 90] доз ПТП, пациенты 2-ой группы 40,5 [30; 60] доз ПТП, что не являлось статистически значимым ($p=0,816$).

Среди всех пациентов 107 (55%) чел. имели положительный ВИЧ статус. В 1-ой группе наблюдали 66 (62%) чел. с ВИЧ инфекцией, во 2-ой группе — 41 (47%) чел. ($\chi^2=4,775$, $p=0,029$, ОШ=1,891 при 95% ДИ [1,065-3,359]). По данным медицинской документации и анкетирования выявлена низкая приверженность к антиретровирусной терапии у 27 (41%) чел. 1-ой группы и у 6 (15%) чел. 2-ой группы ($\chi^2=8,186$, $p=0,005$, ОШ=4,038 при 95% ДИ [1,493-10,927]). На момент исследования все пациенты получали трехкомпонентную антиретровирусную терапию. Медиана количества CD4+ лимфоцитов у пациентов 1-ой группы составила 238 [201; 231] кл. в 1 мкл., а во 2-ой группе — 311 [250; 411] кл. в 1 мкл., что является статистически значимым и может быть использованным в качестве прогностического критерия развития диспептического синдрома ($p=0,0004$). Установлено, что у пациентов с количеством CD4+ лимфоцитов менее 350 кл. в 1 мкл. риск развития диспепсии значительно выше, чем у пациентов большим количеством CD4+. Их количество менее 350 кл. в 1 мкл. наблюдали у 56 (53%) чел. 1-ой группы и у 17 (19%) чел. 2-ой группы ($\chi^2=21,958$, $p=0,001$, ОШ=7,906 при 95% ДИ [3,164-19,756]).

Пробиотическая терапия в анамнезе отсутствовала у 96 (91%) пациентов 1-ой группы и у 87 (99%) пациентов 2-ой группы, что также является статистически значимым ($\chi^2=6,189$, $p=0,013$, ОШ=2,110 при 95% ДИ [0,014-0,880]).

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ДИСПЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Для достижения второй задачи проекта методы логистической регрессии применили к тем же пациентам ($n=194$). В качестве потенциальных прогностических факторов риска выбрали рассчитанные на первом этапе факторы риска.

На входе является необходимым определение принадлежности пациента к одной из предложенных когорт: ВИЧ-позитивный пациент или ВИЧ-негативный пациент, т.к. каждая из представленных групп имеет индивидуальные особенности факторов риска развития диспепсии. Для метода прогнозирования в каждой из описанных групп рассчитана чувствительность модели. Для ВИЧ позитивных пациентов она составила 80,2%, для ВИЧ негативных — 79,3%.

Среди ВИЧ инфицированных пациентов необходима оценка следующих факторов риска: синдром зависимости от алкоголя, наличие в схеме лечения пиразинамида (Z), протинамида (Pto), МЛУ возбудителя с лечением по IV или V режиму химиотерапии, привер-

женность пациента к антиретровирусной терапии (АРТ). При помощи нейросетей для указанных факторов рассчитаны коэффициенты регрессии, средняя ошибка, а для группы определена константа (см. таблицу 2).

Таблица 2. Факторы риска как переменные в уравнении для расчета риска диспепсии в группе ВИЧ-положительных пациентов

Признак	Коэффициент регрессии	Средняя ошибка	p
Синдром зависимости от алкоголя (K1)	1,845	0,534	0,001
Z (K2)	-1,238	0,372	0,036
Pto (K3)	0,116	0,798	0,885
Лечение по IV или V режиму химиотерапии (K4)	1,266	0,947	0,181
Низкая приверженность к АРТ (K5)	-1,422	0,947	0,181
Константа (C)	0,578	0,841	0,492

Среди ВИЧ-негативных пациентов необходимо оценить факторы риска: синдром зависимости от алкоголя, наличие в схеме лечения Z, Pto, МЛУ возбудителя с лечением по IV или V режиму химиотерапии, пробиотическая терапия в анамнезе и рассчитанная для данной группы константа (см. таблицу 3)

Таблица 3. Факторы риска как переменные в уравнении для расчета риска диспепсии в группе ВИЧ-негативных пациентов

Признак	Коэффициент регрессии	Средняя ошибка	p
Синдром зависимости от алкоголя (K1)	2,511	0,532	0,001
Z (K2)	0,598	0,625	0,339
Pto (K3)	-0,614	0,649	0,541
Лечение по IV или V режиму химиотерапии (K4)	1,173	0,874	0,180
Отсутствие КПП в анамнезе (K5)	22,027	16565	0,999
Константа (C)	-2,855	0,839	0,005

При оценке наличия или отсутствия у пациента указанных факторов риска в модели применяли регрессионное уравнение:

$$y=C+K1 \times X1 + K2 \times X2 + K3 \times X3 + K4 \times X4 + K5 \times X5$$

C — константа, рассчитанная для каждой группы пациентов (см. таблицу 2, 3);

K1, K2, K3, K4, K5 — коэффициенты регрессии, увеличивающие факторы риска на свое значение;

X1, X2, X3, X4, X5 — значения фактора риска, т.е. если фактор риска у пациента имеется, то значение X будет равно 1, если фактора риска нет, то значение X будет равно 0.

После расчета «у» необходим расчет вероятности возникновения диспептического синдрома по формуле:

$$P=1/(1+e^{-y})$$

P-прогностическая значимость;

e-экспонента, приближенное значение которой равно 2,718.

В результате работы математической модели получается численное значение от 0 до 1. Если оно менее 0,5 риска развития диспептического синдрома нет, если выше 0,5 — есть.

Качество представленной модели оценивали посредством анализа ROC-кривой (см. рисунок 6). Этот график позволяет дифференцировать истинные положительные случаи и ложноотрицательные. На основании расчета площади под кривой (AUC, в данном исследовании 0,8 для обеих моделей) сделан вывод об очень хорошем качестве модели [14]. Градация качества модели представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Критерии качества модели на основе ROC анализа

Качество модели	AUC
Отличное	0,9-1,0
Очень хорошее	0,8-0,9
Хорошее	0,7-0,8
Среднее	0,6-0,7
Неудовлетворительное	0,5-0,6

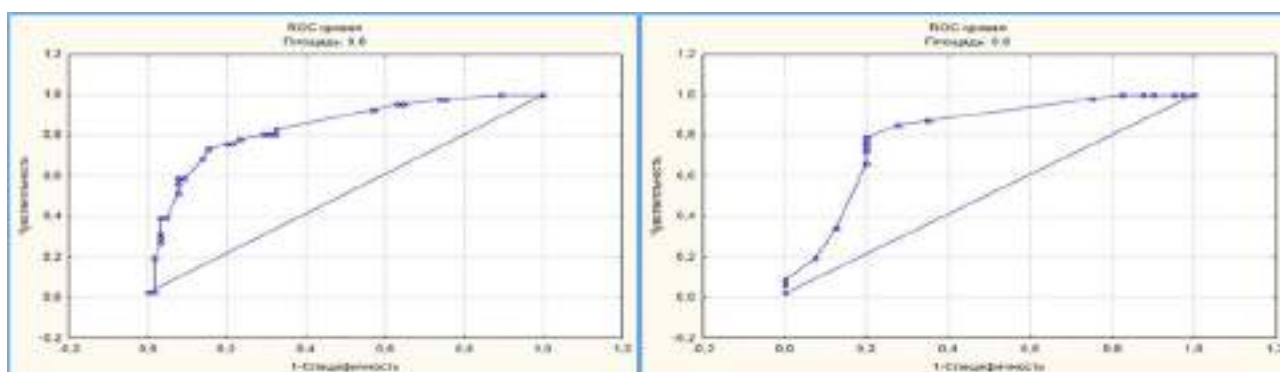


Рисунок 1 — ROC кривая для используемых моделей (верхняя для ВИЧ-инфицированных пациентов, нижняя для пациентов без ВИЧ-инфекции)

Разработка программы для ЭВМ с целью прогнозирования развития диспептического синдрома

Для достижения третьей задачи являлось необходимым создание программы для ЭВМ, которая упрощает применение способа прогнозирования в клинической практике. Разработанная прогностическая модель заложена в автоматизированную программу для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022612134 от 08.02.2022 года, №2022614976 от 28.03.2022), позволяющую определить риск развития диспептического синдрома у больных туберкулезом на этапе первичного осмотра. Программа написана на языке программирования Object Pascal (Lazarus) и может быть использована на ОС: Windows XP и выше. Объем программы составил 23Mb (рисунок 2).

Рисунок 2 — Интерфейс программы для ЭВМ с примером расчета риска развития диспептического синдрома у пациента с ВИЧ-инфекцией

Пример 1. Пациент А., 38 лет поступил в туберкулезное легочное отделение с диагнозом диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, с бактериовыделением, первая группа диспансерного учета. Сопутствующий диагноз представлен ВИЧ инфекцией в стадии вторичных заболеваний (IVБ), на догоспитальном этапе антиретровирусную терапию не принимал.

Из анамнеза определены факторы, способные влиять на появление диспептического синдрома, необходимые для прогнозирования риска его развития, а именно:

- Синдром зависимости от алкоголя (диагноз установлен наркологом)
- Низкая приверженность к АРТ на догоспитальном этапе
- МЛУ возбудителя туберкулеза (IV режим химиотерапии на основании ЛУ к R по данным ПЦР теста)
- Прием Z и Pto

Так как пациент относится к когорте ВИЧ позитивных больных, используем данные таблицы. Используя регрессионное уравнение, рассчитываем риск развития гастроинтестинальных реакций:

$$y = 0,578 + 1,845 \times 1 - 1,442 \times 1 - 1,238 \times 1 + 0,116 \times 1 + 1,266 \times 1 = 1,125$$
$$P = 1 / (1 + 2,718 - 1,125) = 0,755$$

Интерпретация результата: показатель 0,755 выше порогового значения (0,5), что соответствует высокому риску.

Вывод: Пациент требует повышенного внимания медицинского персонала, т.к. имеет место высокий риск развития гастроинтестинальных расстройств.

Пример 2. Пациент Б., 42 года поступил в туберкулезное легочное отделение с диагнозом инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого, без выделения микобактерий в окружающую среду, первая группа диспансерного учета. Сопутствующий диагноз представлен хроническим гастритом вне обострения, гипертонической болезнью 2 степени, риск 2.

Из анамнеза определены факторы, способные влиять на появление диспептического синдрома, необходимые для прогнозирования риска его развития, а именно:

- ШЛУ возбудителя туберкулеза (V режим химиотерапии на основании ЛУ к R, Fq по данным ПЦР теста)
- Прием Pto

Так как у пациента нет ВИЧ-инфекции используем данные таблицы. Используя регрессионное уравнение, рассчитываем риск развития гастроинтестинальных реакций:

$$y = -2,355 + 2,211 \times 0 + 0,598 \times 0 - 0,614 \times 1 + 1,173 \times 1 + 22,027 \times 0 = -1,796$$

$$P = 1 / (1 + 2,7181,796) = 0,142$$

Интерпретация результата: показатель 0,142 ниже порогового значения (0,5), что соответствует низкому риску.

Вывод: у пациента отмечается низкий риск развития гастроинтестинальных реакций.

Преимуществами предлагаемой нами модели являются:

1. прицельное прогнозирование диспептического синдрома (прочие способы предполагают прогнозирование нежелательных явлений у больных туберкулезом в общем спектре — аллергических, токсических и др., что не позволяет разработать прицельные профилактические меры у пациента)
2. учет современных тенденций во фтизиатрии (прочие способы не уделяют внимание изменениям во фтизиатрической практике — рост лекарственной резистентности микобактерий, рост количества пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ)
3. ориентированность на клинично-anamnestические данные (исключение прогностических факторов, требующих применения рутинных лабораторно-инструментальных методов позволяет врачу прогнозировать развитие диспепсии при первичном осмотре пациента)
4. дешевизна использования способа прогнозирования диспептического синдрома у больных туберкулезом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диспептический синдром встречали у 54,6% включенных в исследование пациентов. Факторами риска его развития явились как социальные (курение, синдром зависимости от алкоголя), так и медицинские (ВИЧ-инфекция, иммунодефицит со снижением количества CD4+ лимфоцитов менее 350 кл. в 1 мкл., низкая приверженность к АРТ, лечение по IV и V режимам химиотерапии, наличие деструктивных процессов в легких). В качестве протективного фактора у больных туберкулезом органов дыхания в процессе ПТТ выступала пробиотическая терапия в анамнезе. С использованием этих данных разработан способ прогнозирования развития диспептического синдрома на основании 5-ти факторов риска. Предложено изначальное разделение пациентов на группы согласно ВИЧ-статусу, что позволяет достичь максимальных показателей чувствительности способа. Модель позволяет применять 2 градации при их комплексной оценке: низкий риск, высокий риск. Для облегчения использования способа в медицинских организациях противотуберкулезной службы разработана программы для ЭВМ (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022612134 от 08.02.2022 года), позволяющие определить прогноз, ориентированный на диспептический синдром в условиях первичного осмотра пациента.

Разработанный проект имеет ряд преимуществ над другими способами прогнозирования нежелательных явлений во фтизиатрической практике. Своевременный отбор пациентов группы риска по диспептическому синдрому позволит повысить эффективность лечения больных туберкулезом за счет своевременной профилактики развития микробиологических нарушений в кишечном биотопе, а также за счет повышения приверженности пациентов к ПТТ.

Предложенная модель может быть использована в клинической практике стационарных и амбулаторных отделений учреждений, оказывающих медицинскую помощь больным туберкулезом. Целевой аудиторией предлагаемого проекта являются врачи-фтизиатры.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Глобальный отчет ВОЗ по туберкулезу, 2021 год
2. Цыбикова Э. Б. Динамика заболеваемости туберкулезом в России в первом двадцатилетии XXI века // Социальные аспекты здоровья населения. — 2021. — Т. 67. — №. 6. — С. 14., Афанасьев Е. И., Русских О. Е. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации // РМЖ. — 2021. — Т. 29. — №. 3. — С. 24-26.
3. Родина О. В., Борисов С. Е., Иванова Д. А. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально-значимые заболевания. — 2020. — №. 2. — С. 44-54.
4. Иванова Д. А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом: общие вопросы // Туберкулез и социально-значимые заболевания. — 2013. — №. 1. — С. 57-65.
5. Перова Н. Н. и др. Неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезной терапии // Прикладные информационные аспекты медицины. — 2019. — Т. 22. — №. 3. — С. 48-53.
6. Степанова Н. А. и др. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туберкулез и болезни легких. — 2016. — Т. 94. — №. 5. — С. 42-45.
7. Jacobs T. Q., Ross A. Adverse effects profile of multidrug-resistant tuberculosis treatment in a South African outpatient clinic // South African Family Practice. — 2012. — Т. 54. — №. 6. — С. 531-539.
8. Щегерцов Д. Ю. и др. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. — 2018. — Т. 96. — №. 3. — С. 35-43.
9. Huerga H. et al. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. — 2017. — Т. 21. — №. 3. — С. 314-319.
10. Pasipanodya J. G. et al. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes // The Journal of infectious diseases. — 2013. — Т. 208. — №. 9. — С. 1464-1473.
11. Мордык А.В., Кондря А.В., Гапоненко Г.Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие // Туберкулез и болезни легких. — 2010 — №2. — с. 44-48.
12. Блихар Е.И. Способ прогнозирования побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких антибактериальными препаратами, 1984.
13. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Способ прогнозирования риска развития нежелательных побочных реакций при лечении туберкулеза легких, 2014
14. Гайдышев И. П. Оценка качества бинарных классификаторов // Вестник Омского университета. — 2016. — №. 1 (79). — С. 14-17.

ДИАГНОСТИКА САРКОПЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МЕГАПОЛИСЕ

Организация: ГБУЗ «НПКЦ ДИТ ДЗМ»

Проектная команда: Семенов Д.С.¹, Сморгцова А.К.²

1. Начальник сектора стандартизации и контроля качества
2. Младший научный сотрудник отдела инновационных технологий

ВВЕДЕНИЕ

В наше время в поле зрения всё чаще попадают системные полиэтиологические заболевания, в результате которых происходит изменение композиционного состава тела человека. Одним из таких заболеваний, также входящим в синдром старческой астении («Frailty-синдром» — синдром старческой хрупкости) является саркопения.

По очередности возникновения саркопению можно классифицировать как первичную и вторичную. Если мы говорим о первичной саркопении, то она напрямую будет связана со старением организма, таким образом данной форме наиболее подвержены люди пожилого возраста. При обзоре литературы, по данным систематических обзоров и мета-анализов [1, 2], глобальная распространенность саркопении в общей популяции оценивается в 10%. Стоит отметить, что при этом в вышеуказанных работах рассматриваются только пациенты от шестидесяти и старше, однако патофизиологические механизмы данного заболевания запускаются уже в пятьдесят лет [3]. С учетом данной информации можно предположить, что потенциально первичной формой саркопении может страдать до 317 тыс. жителей города Москвы, если брать в расчёт сведения Росстата от 1 января 2021 года.

Вторичная саркопения развивается у пациентов, уже имеющих иное, тяжелое основное соматическое заболевание, как хроническое (например, хроническая обструктивная болезнь легких [4], сахарный диабет [5], цирроз печени [6], онкологические заболевания [7]), так и острое (такие как патологии инфекционного генеза, в том числе — коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 [8]).

Саркопения представляет социально-экономическое бремя для системы здравоохранения за счет множества возможных негативных последствий и исходов. Так, при данном заболевании увеличивается риск падений [9], имеет место рост физической инвалидизации [10] (преимущественно для пожилого населения), а также приводит к увеличению среднего времени пребывания в стационаре [11] (что применимо и для более трудоспособной популяции).

Согласно консенсусу Европейской рабочей группы по саркопении [12], у пожилых людей, «золотым стандартом» диагностики данной патологии, в частности, установление факта снижения массы и качества скелетно-мышечной ткани, являются методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ). Тем не менее, данные методики не имеют широкого распространения по ряду причин, таких как высокая стоимость исследования и используемого оборудования, отсутствие общепринятых пороговых значений скелетно-мышечного индекса на уровне L3 позвонка (L3 СМИ) для установления диагноза [13], а также необходимость в высококвалифицированном персонале, способном оценить массу и качество мышечной ткани, представленной на изображениях.

Исходя из вышеописанных причин, существует необходимость создания методики автоматической сегментации мышечной ткани на КТ-изображениях (в частности — на уровне L3 позвонка) для упрощения и повышения точности диагностики саркопении, а также для обеспечения возможности проведения оппортунистического скрининга данного состояния.

Одним из практических применений модели оппортунистического скрининга может являться оценка состояния мышечной ткани у пациентов, перенёсших тяжёлую форму коронавирусной инфекции, что могло бы показать возможности диагностики саркопении не только у гериатрических, но также у пациентов иного клинического профиля, подверженным данному состоянию.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Улучшение качества лучевой диагностики саркопении у пациентов по результатам компьютерной томографии органов брюшной полости на основе методики автоматической сегментации мышечной ткани с использованием алгоритмов искусственного интеллекта (ИИ), а также создание системы оппортунистического скрининга саркопении.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Оценка клинической значимости использования методики автоматической сегментации для КТ-диагностики саркопении.
2. Впервые по результатам КТ органов брюшной полости — оценка состояния мышечной ткани пациентов г. Москвы, перенесших тяжёлую форму коронавирусной инфекции.
3. Впервые — уточнение пороговых значений L3 скелетно-мышечного индекса для инструментального подтверждения диагноза саркопении на основе популяционных данных по г. Москве.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Разработка алгоритма

Разработка автоматического сегментатора мышечной и жировой ткани на КТ-изображениях органов брюшной полости планируется с использованием технологий машинного обучения. Для прототипа предварительно выбрана архитектура U-Net, широко используемая для создания сегментаторов в сфере медицинской визуализации [14]. Также функционал будущего комплексного алгоритма предусматривает автоматическое определение тела расположения L3 на КТ-изображении для дальнейшего выбора необходимого уровня для анализа. Данный функционал будет обеспечиваться отдельным алгоритмом ИИ, предварительно — на основе архитектуры YOLOv3. Также обязательной функцией комплексного алгоритма ИИ является подсчет площади сегментированной мышечной ткани, которая в дальнейшем используется для расчета L3 скелетно-мышечного индекса.

Для обучения данной модели планируется создание набора данных (датасета), включающего в себя КТ-изображения органов брюшной полости минимум 100 пациентов с подтвержденным иными инструментальными методами диагнозом «саркопения» (с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии или биоимпедансометрии). При создании набора данных планируется:

- 1) наличие метки на уровне L3 позвонка — для разработки алгоритма, имеющего функцию определения нужного уровня для анализа;

2) разметка мышечной и жировой тканей в виде контура-маски, созданные несколькими (минимум двумя) экспертами. В качестве экспертов для разметки привлекаются врачи-рентгенологи;

3) исходя из п.2 — наличие данных о площади размеченной мышечной и жировой тканей. Обозначенные выше в п. 1 и 2 метки будут использоваться в качестве эталона (ground truth) при обучении алгоритма ИИ, в то время как данные о площади используются при расчете L3 скелетно-мышечного индекса.

2. Тестирование и апробация алгоритма

Для тестирования работы разработанного алгоритма планируется сбор тестировочного датасета, включающего в себя как минимум 25 пациентов. Для оценки точности алгоритма будет использована такая метрика, как коэффициент подобия Сёренсена-Дайса — отдельно для мышечной и жировой тканей.

3. Определение L3 скелетно-мышечного индекса

Подсчитанную алгоритмом площадь сечения мышечной ткани в срезе на уровне середины тела L3 позвонка предполагается использовать для расчета L3 скелетно-мышечного индекса — основного числового показателя, определяющего подтверждение инструментального диагноза саркопении с помощью КТ. Данный показатель предполагается использовать, т. к. соотношение мышечной массы к жировой ткани и внутриполостным органам на уровне L3 хорошо коррелирует с соотношением для всего тела по данным литературы, которое, в свою очередь, может быть использовано для оценки общей массы мышечной ткани у пациентов [15].

L3 скелетно-мышечный индекс рассчитывается по формуле:

$$L3\ SMI = S/h^2,$$

где S (см²) — площадь сечения мышечной ткани в срезе на уровне середины тела L3 позвонка, h (м) — рост пациента.

4. Популяционный анализ

При условии высокой точности разработанного алгоритма планируется его внедрение в Единый радиологический информационный сервис Единой медицинской информационно-аналитической системы г. Москвы. При этом появится возможность проведения популяционного анализа на большом количестве пациентов разных возрастных групп, которым по различным показаниям выполнялось КТ органов брюшной полости. На данном этапе предполагается получение данных как минимум 1000 пациентов для определения пороговых значений в популяции с помощью методики стратификации оптимума [16], а далее, с уже полученными пороговыми значениями, — определение распространенности саркопении в данной группе.

5. Разработка схемы реализации программы оппортунистического скрининга саркопении в г. Москве

По аналогии с успешным опытом создания и внедрения программы оппортунистического скрининга остеопороза [17] планируется создание схемы реализации программы оппортунистического скрининга саркопении. Основная цель программы: раннее выявление саркопении, оповещение об этом факте лечащего врача, направившего пациента на исследование, в дальнейшем — коррекция образа жизни последнего. Желаемый результат — профилактика или замедление развития выявленной саркопении с последующим снижением ассоциированных индивидуальных рисков неблагоприятных последствий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разрабатываемая методика автоматической сегментации мышечной ткани на КТ- изображениях с помощью ИИ, а также данные популяционного анализа и разработанная схема маршрутизации могут быть использованы для организации оппортунистического скрининга саркопении в г. Москве, в том числе у пациентов не гериатрического профиля. В перспективе подобное улучшение точности инструментальной диагностики саркопении может способствовать более раннему выявлению заболевания и, как следствие, повышению качества жизни и здоровья пациентов в системе здравоохранения г. Москвы. Также это могло бы снизить потенциальные расходы, вызванные негативными последствиями и исходами данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2017; 16:21. Published 2017 May 16. doi:10.1186/s40200-017-0302-x
2. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86- 99. doi:10.1002/jcsm. 12783
3. Faulkner J.A., Larkin L.M., Claflin D.R., Brooks S.V. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007. Vol. 34, N 11. P. 1091-1096. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007. 04752.x
4. Benz E, Trajanoska K, Lahousse L, et al. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154):190049. Published 2019 Nov 13. doi:10.1183/16000617.0049-2019
5. Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients*. 2021;13(1):183. Published 2021 Jan 9. doi:10.3390/nu13010183
6. Dhaliwal A, Armstrong MJ. Sarcopenia in cirrhosis: A practical overview. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(5):489-492. doi:10.7861/clinmed.2020-0089
7. Williams GR, Dunne RF, Giri S, Shachar SS, Caan BJ. Sarcopenia in the Older Adult With Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(19):2068-2078. doi:10.1200/JCO.21.00102
8. Martone AM, Tosato M, Ciciarello F, et al. Sarcopenia as potential biological substrate of long COVID-19 syndrome: prevalence, clinical features, and risk factors [published online ahead of print, 2022 Jun 14]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;10.1002/jcsm.12931. doi:10.1002/jcsm.12931
9. Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Kanis JA et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporos Int* 2015; 26:2793-802 doi:10.1007/s00198-015-3194-y
10. da Silva Alexandre T, de Oliveira Duarte YA, Ferreira Santos JL, Wong R, Lebrão ML. Sarcopenia according to the European working group on sarcopenia in older people (EWGSOP) versus Dynapenia as a risk factor for disability in the elderly. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(5):547- 553. doi:10.1007/s12603-014-0465-9

11. Sousa AS, Guerra RS, Fonseca I, Pichel F, Amaral TF. Sarcopenia and length of hospital stay. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(5):595-601. doi:10.1038/ejcn.2015.207
12. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in *Age Ageing.* 2019 Jul 1;48(4):601]. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
13. Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J Intern Med.* 2016;31(4):643-650. doi:10.3904/kjim.2016.015
14. Ronneberger, O., Fischer, P., Brox, T. (2015). U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In: Navab, N., Hornegger, J., Wells, W., Frangi, A. (eds) *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention — MICCAI 2015.* MICCAI 2015. Lecture Notes in Computer Science, vol 9351. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28
15. Porto JM, Nakaishi APM, Cangussu-Oliveira LM, Freire Junior RC, Spilla SB, Abreu DCC. Relationship between grip strength and global muscle strength in community-dwelling older people. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019;82:273-278. doi:10.1016/j.archger.2019.03.005
16. Khan, E. A., Khan, M. G. M., & Ahsan, M. J. (2002). Optimum Stratification: A Mathematical Programming Approach. *Calcutta Statistical Association Bulletin*, 52(1-4), 323-334. <https://doi.org/10.1177/0008068320020518>
17. Петрайкин А.В., Артюкова З.Р., Низовцова Л.А., и др. Анализ эффективности внедрения системы скрининга остеопороза // *Менеджер здравоохранения.* 2021. № 2. P. 31-39. doi: 10.21045/1811-0185-2021-2-31-39

РАЗВИТИЕ АМБИДЕКСТРИИ СРЕДИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗа

Организация: ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Проектная команда: Шипигузова С.А.¹, Пешиков О.²

1. Студент

2. Доцент, кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Современная хирургия требует от врачей владения огромным спектром навыков и знаний, которые получить в условиях двухлетней подготовки врача-хирурга в ординатуре практически невозможно. Таким образом, даже после окончания ординатуры, образуется длительный период адаптации бывшего студента к работе практикующего хирурга.

С целью ускорения процесса адаптации выпускников медицинских вузов, желающих связать свою жизнь с хирургией и поступающий по данному направлению в ординатуру и закончивших её, необходимо развивать моторные навыки еще на этапе специалитета. В данном случае, наиболее эффективной стратегией является обучение общехирургическим навыкам на базах студенческих научных кружков [1, 3]. В ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России одним из таких СНК является кружок кафедры анатомии и оперативной хирургии. В основу обучения положен ступенчатый подход при освоении навыков, начиная от самых простых и базовых и заканчивая узкоспециализированными навыками (например, наложение сосудистого шва, работа с эндоскопическим оборудованием, методики внеочагового остеосинтеза) [2, 8]. В рамках обучения базовым умениям и навыкам огромное внимание отводится развитию амбидекстрии у студента, как одного из наиболее полезных умений хирурга.

Структура упражнений, выполняемых студентами, направлена на формирование важных моторных стереотипов, а доступность и минимум необходимого инструментария позволяет производить обучение даже в условиях дистанционной работы в виде самостоятельных тренировок студентов дома, а также упрощает методику контроля динамики развития навыков студентов. Контроль динамики позволяет наглядно оценить личную работу каждого учащегося, усиливает мотивацию для дальнейшего повышения или закрепления и удержания достигнутого уровня.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Оценка эффективности регулярных упражнений на занятиях студенческого научного кружка кафедры анатомии и оперативной хирургии в развитии амбидекстрии среди студентов-членов СНК. Поэтому для достижения цели проекта необходимо было составить четкий план задач. Одной из задач было формирование группы студентов, готовых к выполнению упражнений и дисциплинированным занятиям и контролю результатов длительное время.

Также важно было разработать варианты упражнений, возможных для регулярного выполнения студентами и не требующих материальных затрат. Данные упражнения должны помочь студентами развить способность к амбидекстрии у студентов, а также в их основе должны быть универсальные хирургические навыки. Не менее значимыми являлась разра-

ботка системы контроля регулярного выполнения упражнений и фиксация результата выполненной работы.

В данном проекте приведена работа одной группы студентов-членов СНК, состоящая из 5 студентов ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России разных курсов (2-5 курс).

Обучение включало упражнения, которые условно можно разделить на постоянные и этапные. Постоянным упражнением и оцениваемым навыком является навык вязания хирургических узлов. Параллельно с этим, ими выполнялись заданные руководителем кружка упражнения. Все они были направлены на развитие амбидекстрии у студентов и включали в себя завязывание аподактильных узлов, сбор оригами журавликов с помощью пинцетов и строительство колодцев из спичек с помощью пинцетов.

ОРИГИНАЛЬНОСТЬ И НОВИЗНА ПРОЕКТА

Оценка методики развития амбидекстрии в рамках подготовки членов СНК, планирующих связать свою будущую специальность с хирургией, была проведена впервые. Важной отличительной чертой проекта является длительность оцениваемого периода, использование уникального комплекса упражнений, а также систематичность учета контрольных результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Период контроля составил 10 недель. Контроль проводился с помощью ежедневных фотоотчетов, отправляемых студентами научному руководителю кружка. После чего, руководитель кружка вносил результаты в специально подготовленную on-line Excel таблицу. Другие студенты могли наблюдать результаты участников проекта, тем самым получая соревновательную мотивацию в достижении лучшего результата.

Упражнение по завязыванию аподактильных узлов студенты выполняли на протяжении 3 недель. Вязание аподактильных узлов подразумевает под собой формирование петель с помощью инструмента, без непосредственного контакта рук врача с шовным материалом и наложенным швом. Главным условием было чередование рук после каждого узла, контроль производился по количеству узлов за 30 секунд. Особенностью данного упражнения является возможность не только улучшить свои способности к амбидекстрии, но и овладеть навыком завязывания аподактильных хирургических узлов. Данный навык в условиях современной операционной является обязательным. По итогам обработки зафиксированных результатов удалось выяснить, что студенты показали стабильное увеличение в 1,5-2 раза скорости вязания узлов по сравнению с исходным результатом (таблица 1).

Таблица 1. Упражнение по завязыванию аподактильных узлов

Дата	Число аподактильных узлов (шт. за 30 секунд)				
	Студент 1	Студент 2	Студент 3	Студент 4	Студент 5
01.06.2020	3	3	3	3	4
02.06.2020	4	3	4	4	3
03.06.2020	4	3	4	3	4
04.06.2020	5	4	3	3	3
05.06.2020	4	3	5	4	4

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ПО ЛЕЧЕНИЮ
И ПРОФИЛАКТИКЕ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Дата	Число аподактильных узлов (шт. за 30 секунд)				
	Студент 1	Студент 2	Студент 3	Студент 4	Студент 5
<u>06.06.2020</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>4</u>
<u>07.06.2020</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>
<u>08.06.2020</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
<u>09.06.2020</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>10.06.2020</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>11.06.2020</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>
<u>12.06.2020</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>13.06.2020</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>14.06.2020</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
<u>15.06.2020</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
<u>16.06.2020</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
<u>17.06.2020</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
<u>18.06.2020</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
<u>19.06.2020</u>	<u>6</u>	<u>5</u>	<u>7</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
<u>20.06.2020</u>	<u>5</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>5</u>	<u>5</u>
<u>21.06.2020</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>5</u>

Упражнение по строительству колодца с помощью двух пинцетов (хирургических или анатомических) выполнялось студентами в течение 14 дней. Результат записывался в виде времени, которое было потрачено студентами на построение колодца из 38 спичек (таблица 2). Главным условием было чередование рук при укладывании спичек, таким образом обе руки были одинаково задействованы в процессе сборки, что позволяет формировать равное развитие обеих рук.

Таблица 2. Строительство колодца

Дата	Время выполнения упражнения (секунды)				
	Студент 1	Студент 2	Студент 3	Студент 4	Студент 5
22.06.2020	<u>110</u>	<u>62</u>	<u>60</u>	<u>58</u>	<u>95</u>
23.06.2020	<u>60</u>	<u>54</u>	<u>54</u>	<u>68</u>	<u>87</u>
24.06.2020	<u>63</u>	<u>58</u>	<u>55</u>	<u>50</u>	<u>94</u>
25.06.2020	<u>59</u>	<u>62</u>	<u>56</u>	<u>48</u>	<u>79</u>
26.06.2020	<u>50</u>	<u>60</u>	<u>52</u>	<u>47</u>	<u>79</u>
27.06.2020	<u>51</u>	<u>59</u>	<u>57</u>	<u>50</u>	<u>75</u>
28.06.2020	<u>54</u>	<u>61</u>	<u>55</u>	<u>48</u>	<u>70</u>
29.06.2020	<u>48</u>	<u>59</u>	<u>54</u>	<u>55</u>	<u>57</u>
30.06.2020	<u>49</u>	<u>63</u>	<u>55</u>	<u>53</u>	<u>57</u>
01.07.2020	<u>55</u>	<u>60</u>	<u>55</u>	<u>43</u>	<u>63</u>
02.07.2020	<u>48</u>	<u>61</u>	<u>54</u>	<u>45</u>	<u>65</u>
03.07.2020	<u>54</u>	<u>62</u>	<u>54</u>	<u>47</u>	<u>58</u>
04.07.2020	<u>42</u>	<u>61</u>	<u>56</u>	<u>55</u>	<u>63</u>
05.07.2020	<u>43</u>	<u>57</u>	<u>51</u>	<u>47</u>	<u>67</u>

Упражнение по складыванию оригами проводится в 2 этапа: тренировка на более крупном листе и складывание оригами из листочка 5*5 см с помощью пинцетов. Во время этого упражнения, помимо улучшения координации движений нерабочей рукой, развивается навык содружественной работы обеих рук и навык работы через инструмент — выполнение действий не рукой, а опосредованно, что является крайне полезным навыком в условиях повсеместного внедрения эндоскопических технологий в медицину [5]. В качестве контроля результат записывался в секундах, потраченных на сбор одного оригами. В течение двух недель проводилось складывание оригами руками, результат к концу эксперимента — укорочение времени складывания в среднем в 3-4 раза (таблица 3).

На протяжении 3 недель студенты складывали оригами пинцетами из листочка 5*5 см. За 21 день скорость складывания увеличилась в среднем в 2 раза (418 секунд среднее время складывания в первый день и 226 секунды — в 21 день контроля) (таблица 4).

Складывание оригами журавликов руками Таблица 3.

Дата	Время выполнения упражнения (секунды)				
	Студент 1	Студент 2	Студент 3	Студент 4	Студент 5
24.07.2020	260	248	269	274	263
25.07.2020	280	230	270	271	240
26.07.2020	278	263	267	274	252
27.07.2020	231	247	257	291	246
28.07.2020	253	239	255	272	256
29.07.2020	246	232	249	265	234
30.07.2020	268	220	253	231	260
31.07.2020	279	283	245	233	240
01.08.2020	255	195	237	223	232
02.08.2020	246	208	229	196	206
03.08.2020	243	238	230	196	203
04.08.2020	245	203	231	196	198
05.08.2020	242	193	225	197	192
06.08.2020	240	250	228	203	210
07.08.2020	245	196	223	187	193
08.08.2020	247	224	196	191	190
09.08.2020	248	238	225	201	210

	Студент 1	Студент 2	Студент 3	Студент 4	Студент 5
<u>06.07.2020</u>	<u>225</u>	<u>260</u>	<u>202</u>	<u>196</u>	<u>337</u>
<u>07.07.2020</u>	<u>131</u>	<u>260</u>	<u>185</u>	<u>144</u>	<u>167</u>
<u>08.07.2020</u>	<u>177</u>	<u>250</u>	<u>161</u>	<u>75</u>	<u>150</u>
<u>09.07.2020</u>	<u>151</u>	<u>230</u>	<u>132</u>	<u>104</u>	<u>155</u>
<u>10.07.2020</u>	<u>130</u>	<u>220</u>	<u>114</u>	<u>77</u>	<u>133</u>
<u>11.07.2020</u>	<u>93</u>	<u>240</u>	<u>113</u>	<u>78</u>	<u>100</u>
<u>12.07.2020</u>	<u>90</u>	<u>150</u>	<u>89</u>	<u>77</u>	<u>110</u>
<u>13.07.2020</u>	<u>92</u>	<u>130</u>	<u>88</u>	<u>73</u>	<u>95</u>
<u>14.07.2020</u>	<u>73</u>	<u>120</u>	<u>94</u>	<u>77</u>	<u>97</u>

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ ПО ЛЕЧЕНИЮ
И ПРОФИЛАКТИКЕ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<u>15.07.2020</u>	<u>75</u>	<u>120</u>	<u>93</u>	<u>77</u>	<u>105</u>
<u>16.07.2020</u>	<u>87</u>	<u>123</u>	<u>88</u>	<u>76</u>	<u>94</u>
<u>17.07.2020</u>	<u>73</u>	<u>119</u>	<u>82</u>	<u>73</u>	<u>97</u>
<u>18.07.2020</u>	<u>80</u>	<u>119</u>	<u>83</u>	<u>59</u>	<u>110</u>
<u>19.07.2020</u>	<u>75</u>	<u>110</u>	<u>93</u>	<u>66</u>	<u>95</u>

Таблица 4 Складывание журавликов размерами 5*5 см пинцетам

Дата	Время выполнения упражнения (секунды)				
	Студент 1	Студент 2	Студент 3	Студент 4	Студент 5
<u>20.07.2020</u>	<u>410</u>	<u>437</u>	<u>337</u>	<u>488</u>	<u>420</u>
<u>21.07.2020</u>	<u>348</u>	<u>249</u>	<u>320</u>	<u>439</u>	<u>370</u>
<u>22.07.2020</u>	<u>360</u>	<u>240</u>	<u>235</u>	<u>370</u>	<u>350</u>
<u>23.07.2020</u>	<u>303</u>	<u>229</u>	<u>287</u>	<u>302</u>	<u>300</u>

И основным навыком, выполняемым студентами, каждый день был навык вязания хирургических узлов. Данный навык в условиях СНК отрабатывается путем вязания косички за 30 секунд. Косичка образуется в результате смены рук в процессе вязания. Смена рук наиболее простой способ чередования правой и левой петли, при этом чередование петель позволяет сформировать параллельный узел, являющийся наиболее надежным и быстрым [4, 7]. Оценка навыка проводилась ежедневно, а выполнение упражнения производилось на протяжении всего периода исследования. Необходимость в ежедневном вязании хирургических узлов обусловлена прикладным значением умения быстро, качественно и стереотипно формировать узел в практической деятельности врача-хирурга [6]. В качестве контрольного результата указывается длина наибольшей косички с отсутствующими дефектами (пропуск петель, не затянутые петли и др.). В данном проекте в таблице 5 результаты указаны в неделях.

Таблица 5. Вязание косички

Дата	Длина косички (мм.)				
	Студент 1	Студент 2	Студент 3	Студент 4	Студент 5
<u>01.06.2020</u>	<u>40</u>	<u>48</u>	<u>45</u>	<u>45</u>	<u>43</u>
<u>08.06.2020</u>	<u>45</u>	<u>45</u>	<u>43</u>	<u>50</u>	<u>43</u>
<u>15.06.2020</u>	<u>47</u>	<u>45</u>	<u>42</u>	<u>44</u>	<u>44</u>
<u>22.06.2020</u>	<u>54</u>	<u>45</u>	<u>48</u>	<u>52</u>	<u>46</u>
<u>29.06.2020</u>	<u>45</u>	<u>45</u>	<u>48</u>	<u>49</u>	<u>44</u>
<u>06.07.2020</u>	<u>50</u>	<u>52</u>	<u>52</u>	<u>50</u>	<u>47</u>
<u>13.07.2020</u>	<u>51</u>	<u>48</u>	<u>49</u>	<u>49</u>	<u>53</u>
<u>20.07.2020</u>	<u>59</u>	<u>55</u>	<u>50</u>	<u>53</u>	<u>56</u>
<u>27.07.2020</u>	<u>53</u>	<u>51</u>	<u>56</u>	<u>57</u>	<u>55</u>
<u>03.08.2020</u>	<u>50</u>	<u>52</u>	<u>58</u>	<u>56</u>	<u>40</u>

Конечный результат проекта указывает на значительное улучшение способности к амбидекстрии у студентов-членов кружка. Заметно улучшение способностей при регулярных ежедневных занятиях. При этом стоит отметить, что разница между приростами показа-

телей у каждого студента небольшая, вне зависимости от начального уровня мануальных навыков учащихся.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соблюдая дисциплину и регулярно выполняя упражнения по развитию базовых мануальных навыков студентам, удастся сформировать стойкий двигательный стереотип, а также повысить координацию движений. Упражнения, описанные в данной работе, были упражнениями начального этапа работы в СНК. Работа студентов не ограничивается только этими упражнениями, студент овладевает огромным спектром базовых и узкоспециализированных навыков врача-хирурга. Данное исследование иллюстрирует эффективность работы в условиях студенческого научного кружка: дисциплинированная, поэтапная и последовательная деятельность, четкая фиксация и наглядность достигнутого результата залог эффективного обучения студентов и введение их в будущую специальность.

По материалам исследования опубликовано 4 работы:

- Онищенко К.М. Обучение студентов базовым мануальным навыкам в условиях учебной операционной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России / К.М. Онищенко, С.А. Шипигузова, Е.В. Белова и др. // Медицинское образование. Пути повышения качества. Сборник научных статей IV Всероссийской научно-педагогической конференции с международным участием. — Оренбург, 2022. — С. 224-231.
- Шипигузова С.А. Отработка навыков работы с лапароскопическим инструментарием / С.А. Шипигузова, О.В. Пешиков // Медицинское образование. Пути повышения качества. Сборник научных статей IV Всероссийской научно-педагогической конференции с международным участием. — Оренбург, 2022. — С. 269-273.
- Шипигузова С.А. Упражнения по вязанию хирургических узлов как способ развития мануальных навыков будущего врача хирургического профиля / С.А. Шипигузова, О.В. Пешиков // V Всероссийский съезд герниологов «Герниология в эпоху высоких технологий». — Тезисы. 2021. — С. 104-106.
- Шуляковская А.С. Управление деятельностью студенческого научного кружка ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, как этап подготовки врача-хирурга / А.С. Шуляковская, С.А. Шипигузова, Н.М. Шлепотина и др. // Управление в современных системах. — 2020. — №2 (26). — С. 63-69.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Медведева М.А. Методика отработки операции Брикера в условиях операционной кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России/ М.А. Медведева, А.С. Шуляковская, В.А. Бычковских // Материалы IV Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Инновации в образовании и медицине». — Махачкала, 2017. — Т. 2. — С. 127-130.
2. Онищенко К.М. Обучение студентов базовым мануальным навыкам в условиях учебной операционной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
3. К.М. Онищенко, С.А. Шипигузова, Е.В. Белова и др. // Медицинское образование. Пути повышения качества. Сборник научных статей IV Всероссийской научно-педагогической конференции с международным участием. — Оренбург, 2022. — С. 224-231.
4. Резина Л.А. Развитие амбидекстрии в студенческом научном кружке / Л.А. Резина, А.В. Чукичев, О.В. Пешиков // Оптимизация высшего медицинского и фармацевти-

- ческого образования: менеджмент качества и инновации. Материалы VIII внутривузовской научно-практической конференции. — 2017. — С. 82-89.
5. Слепцов И.В. Узлы в хирургии / И.В. Слепцов, Р.А. Черников. — СПб.: Салит- Медкнига, 2000. — 176 с.
 6. Шипигузова С.А. Отработка навыков работы с лапароскопическим инструментарием / С.А. Шипигузова, О.В. Пешиков // Медицинское образование. Пути повышения качества. Сборник научных статей IV Всероссийской научно-педагогической конференции с международным участием. — Оренбург, 2022. — С. 269-273.
 7. Шипигузова С.А. Упражнения по вязанию хирургических узлов как способ развития мануальных навыков будущего врача хирургического профиля / С.А. Шипигузова, О.В. Пешиков // V Всероссийский съезд герниологов «Герниология в эпоху высоких технологий». — Тезисы. 2021. — С. 104-106.
 8. Шуляковская А.С. Обучение технике вязания хирургических узлов / А.С. Шуляковская, О.В. Пешиков // Оптимизация высшего медицинского и фармацевтического образования: менеджмент качества и инновации: материалы X внутривузовской научно-практической конференции, Челябинск, 08 февраля 2019 года. — Челябинск: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. — С. 132-135.
 9. Шуляковская А.С. Управление деятельностью студенческого научного кружка ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, как этап подготовки врача-хирурга /
 10. А.С. Шуляковская, С.А. Шипигузова, Н.М. Шлепотина и др. // Управление в современных системах. — 2020. — №2 (26). — С. 63-69.



МЕДИЦИНА
МОЛОДАЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА
«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

**ЛУЧШИЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ
ПРОЕКТЫ ПО СОЗДАНИЮ УСЛОВИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
И ПОДДЕРЖКИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
И СПЕЦИАЛИСТОВ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

IV



ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ВИТАМИНА D ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Организация: ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

Проектная команда: Авдеева В.А.¹, Тарасенко В.В.

1. Доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Тюменского ГМУ

СОДЕРЖАНИЕ ПРОЕКТА

Введение. Гиперпаратиреоз представляет собой клинико-лабораторный синдром, характеризующийся гиперпродукцией паратиреоидного гормона клетками околощитовидных желез и подразделяющийся в зависимости от причины его возникновения на первичный, вторичный и третичный. К настоящему моменту опубликованы лишь единичные научные труды, посвященные особенностям взаимосвязи витамина D с различными формами гиперпаратиреоза, причин для этого может быть несколько. Во-первых, это связано с тем, что истинная распространенность дефицита витамина D на фоне любой из форм гиперпаратиреоза неизвестна. Во-вторых, сложности в дифференциальной диагностике гиперпаратиреоза порой влекут за собой не всегда оправданное хирургическое вмешательство с потенциально возможным развитием осложнений, что, безусловно, представляет собой сферу достаточно узкого интереса как в эндокринологии в частности, так и в медицине в целом. В-третьих, бессимптомный, часто скрытый, латентный характер многообразия полиорганных клинических проявлений гиперпаратиреоза в сочетании с низкими уровнями 25(ОН)D по мере прогрессирования заболевания может приводить к существенному снижению качества и продолжительности жизни пациентов

Ассоциация между активной формой витамина D (кальцитриол, 1,25(ОН)₂D) и паратиреоидным гормоном (ПТГ) представляет собой один из наиболее сложных и в то же время базовых механизмов регуляции костного гомеостаза. Процессы деминерализации и реминерализации кости находятся в непрерывном, скоординированном, динамическом равновесии с уровнем кальция в сыворотке крови, минимальные колебания которого молниеносно приводят к активации сразу двух гормонов: кальцитриола и ПТГ. Между уровнями ПТГ, уровнем кальция в сыворотке крови и активной формой витамина D (кальцитриолом) существуют реципрокные регуляторные связи. Увеличение синтеза и секреции ПТГ повышает содержание кальция в крови и ускоряет гидроксилирование витамина D в почках; по принципу отрицательной обратной связи повышенные концентрации кальция и кальцитриола угнетают продукцию ПТГ. В нормальных физиологических условиях дефицит витамина D и гипокальциемия способствуют увеличению синтеза ПТГ. Так, например, низкий уровень 25(ОН)D при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) ассоциирован с более высоким уровнем ПТГ и как следствием уровнем кальция сыворотки крови, более низкой МПК в кортикальной зоне костей и более высокими показателями маркеров костного обмена, более частым развитием фиброзного остеита и большим весом аденомы ОЩЖ. К тому же, следует учитывать, что длительный дефицит витамина D может приводить к развитию гиперплазии одной или всех ОЩЖ, которые формируются вследствие снижения тормозящего действия витамина D на деление клеток ОЩЖ, а также вследствие стимулирующего влияния низкого уровня кальция крови на этот же процесс.

Первичный гиперпаратиреоз и витамин D. Имеется ряд исследовательских работ, подтверждающих, что пациенты с дефицитом витамина D подвержены более тяжелому течению

нию ПГПТ, связанному с более высоким уровнем ПТГ, большим весом аденом околощитовидных желез и более низким уровнем минеральной плотности костной ткани. К тому же наличие дефицита витамина D на послеоперационном этапе значительно повышает риск развития гипокальциемии и ее осложнений, вторичного гиперпаратиреоза и синдрома «голодных костей». В этой связи представляется целесообразным включить исследование уровня 25(OH)D у всех пациентов с ПГПТ в качестве обязательного диагностического теста.

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ И ВИТАМИН D

Ведущим фактором в патогенезе данного подвида ВГПТ является длительный, тяжелый дефицит витамина D и кальцитриола, снижение активности кальцийчувствительных (CaSR) и витамин-D-чувствительных (VDR) рецепторов в ОЩЖ, а также резистентность костной ткани к кальциемическому эффекту ПТГ, фактору роста фибробластов 23 (FGF-23) и др. Снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови ниже оптимальных значений приводит к уменьшению всасывания кальция в кишечнике и, соответственно, создает условия для развития устойчивой гипокальциемии. В ответ на это закономерно увеличивается функциональная активность ОЩЖ, которые пытаются нормализовать уровень кальция в сыворотке крови, активно мобилизуя его из скелета. Ускоренный метаболизм костной ткани с преобладанием костной резорбции в первую очередь связан с потерей костной массы в кортикальном слое кости, при этом трабекулярная его часть остается относительно интактной. Несмотря на многочисленные метаанализы, включая крупные рандомизированные клинические испытания, одно из центральных противоречий в исследованиях, посвященных витамину D, базируется на определении его диагностических уровней. Во-первых, это связано с отсутствием стандартизированных лабораторных исследований для определения 25(OH)D, что исключает возможность объединения имеющихся исследовательских данных и, следовательно, не позволяет уточнить статус витамина D в региональном и мировом масштабе. Во-вторых, использование многообразия различных метаболитов и биомаркеров, применяемых для диагностики дефицита или недостаточности витамина D, также вызывает путаницу.

Третичный гиперпаратиреоз и витамин D. Поиск научных статей, в которых описывался патогенез развития ТГПТ у пациентов с дефицитом витамина D, в базах данных eLibrary, Pubmed, Embase, Cochrane library положительных результатов не дал.

ГЛАВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

В рамках планируемого проекта впервые будет дана комплексная оценка особенностей метаболизма витамина D при различных формах гиперпаратиреоза.

ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ

1. Оценить распространенность дефицита, недостаточности и оптимальных уровней витамина D у лиц с патологией околощитовидных желез (первичный, вторичный и третичный гиперпаратиреоз).
2. Исследование биохимических, визуализирующих и инновационных маркеров метаболизма витамина D у лиц с низкими уровнями 25(OH)D в сочетании с патологией околощитовидных желез, с целью уточнения отдельных патогенетических механизмов развития данной группы заболеваний

3. Математическое моделирование с последующей идентификацией «точки отсечения» достаточного уровня 25(ОН)D при заболеваниях околощитовидных желез для оптимизации диагностики данных состояний.
4. Оптимизация персонализированной терапевтической стратегии для совершенствования схем лечения пациентов с патологией околощитовидных желез при дефиците витамина D.

ФОРМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ, ИХ КОНКРЕТНОЕ ОПИСАНИЕ

1. Оценку степени распространенности произвести с помощью исследования уровня 25(ОН)D при различных формах гиперпаратиреоза.
2. К исследованию биохимических маркеров относятся: общий кальций с поправкой на альбумин, фосфор, магний, щелочная фосфатаза, 25(ОН)D, ПТГ, креатинин с подсчетом СКФ. К инновационным: 1,25(ОН)2D3, 25(ОН)D3, 24,25(ОН)2D3, 3-epi-25(ОН)D3 в сыворотке. К визуализирующим относятся: УЗИ щитовидной и околощитовидных желез, КТ и МРТ органов шеи с контрастированием и без него, сцинтиграфия околощитовидных желез с технетрилом
3. Математическое моделирование будет производиться с помощью ROC-анализа полученных данных.
4. На основании полученных статистических подсчетов будут изложены конкретные рекомендации по восполнению дефицита витамина D у пациентов с различными формами гиперпаратиреоза

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе планируемого проекта результаты позволят уточнить особенности метаболизма витамина D при гиперфункции околощитовидных желез, оптимизировать существующие подходы к диагностике гиперпаратиреоза, и как следствие повысят эффективность лечения, что позволит улучшить качество, продолжительность жизни пациентов и рационализировать финансовые расходы, связанные с ведением, диагностикой и лечением данных заболеваний

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // Проблемы эндокринологии. — 2021. — Т. 66. — №2. — С. 84–92.
2. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Каронова Т.Л., Трошина Е.А. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1209–1216
3. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я., Пигарова Е.А., Трошина Е.А. Анализ факторов риска дефицита витамина D по результатам первого этапа российского неинтервенционного регистрового исследования. Медицинский совет. 2021;(7):109–118

4. Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 12. — №2. — С. 20-25.
5. Bilezikian, J.P., et al., Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities — New York and Beijing. *International journal of fertility and women's medicine*, 2000. 45(2): p. 158-165.
6. Bandeira, F., et al., Relationship between serum vitamin D status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice*, 2002. 8(4): p. 266-270.
7. Moosgaard, B., et al., Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clinical endocrinology*, 2005. 63(5): p. 506-513.
8. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., с соавторами. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия// Проблемы эндокринологии. — 2021. — Т. 67. — №4. — С. 94-124.
9. Randle RW, Balentine CJ, Wendt E, et al. Should vitamin D deficiency be corrected before parathyroidectomy? *J Surg Res*. 2016;204(1):94-100.
10. Carvalho GB de, Giraldo LR, Lira RB, et al. Preoperative vitamin D deficiency is a risk factor for postoperative hypocalcemia in patients undergoing total thyroidectomy: retrospective cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(3):241-247.
11. Kaderli RM, Riss P, Dunkler D, et al. The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):1-9.
12. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, et al. Cardiac Structure and Diastolic Function in Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2172-2179.
13. Zahrani AA, Levin MA. Primary hyperparathyroidism. *Lancet*. 1997; 349:1233-1238
14. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Трудности дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами гиперпаратиреоза // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14. — №3. — С. 48-53.
15. McDermott M. *Endocrine Secrets*. 4-е издание, исправ. и дополн., пер. с англ. М.: Издательский дом БИНОМ; 2017. 584 с.
16. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(8):466-479.
17. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 173:117-121.
18. Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 Routine 25-Hydroxyvitamin D Assays: Influence of Vitamin D Binding Protein Concentration. *Clin Chem*. 2012;58(3):543-548
19. Берсенев Г.А., Ильичева Е.А., Булгатов Д.А. Спорные вопросы этиологии и патогенеза третичного гиперпаратиреоза // *Acta biomedica scientifica*. — 2019. — Т. 4. — №5. — С. 104-115.
20. Захарова И. Н., Творогова Т. М., Громова О. А., с соавт. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 38–47
21. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н. с соавт. О дозировании витамина D у детей и подростков. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (1): 528–531
22. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., с соавт. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61: 6: 68–76

УНИЧТОЖЕНИЕ НЕИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО ИНТЕГРАЦИИ В РОССИЙСКУЮ ПРАКТИКУ

Организация: ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России

Проектная команда: Занина И.А.¹, Гайтерова Е.И.², Мишина М.Д.³, Яричина А.А.⁴

1. Доцент, кандидат фармацевтических наук

2. Студент

3. Студент

4. Студент

АКТУАЛЬНОСТЬ

В современных рыночных условиях сфера обращения лекарственных средств все чаще отождествляется с лекарственной экосистемой, под которой понимается динамичная система взаимосвязанных цифровых технологий, интегрированных во все этапы обращения лекарственных средств (ЛС). Законодательно установлено, что обращение ЛС включает в себя процессы от разработки, доклинических и клинических исследований до применения и уничтожения ЛС.

Основываясь на базовых принципах, определяющих термин «экосистема» как функциональное единство живых организмов и среды их обитания, можно выделить следующие компоненты лекарственной экосистемы: ЛС — информационные технологии — человек — среда обитания.

Одной из наименее решенных проблем в развитии лекарственной экосистемы в направлении социального инжиниринга является уничтожение неизрасходованных и непригодных к применению лекарственных препаратов (ЛП) после их приобретения.

Объем фармацевтического рынка России по итогам 2020 года составил 6,17 млрд упаковок. По официальным данным Роспотребнадзора, в нашей стране ежегодно образуется около 1,0 млн тонн медицинских отходов класса Г, включая неиспользованные ЛП, с тенденцией к масштабированию. Фармацевтическое загрязнение окружающей среды тесно связано с увеличением потребления медикаментов, вызванным ростом заболеваемости, демографическим старением, распространением хронических заболеваний, расширением номенклатуры лекарственных препаратов.

Отсутствие надлежащей практики утилизации неиспользованных ЛП на бытовом уровне представляет угрозу для окружающей среды. Особую опасность представляет неправильная утилизация antimicrobных препаратов, которая способствует возникновению резистентности микроорганизмов. Наиболее остро эта проблема проявилась в период пандемии коронавирусной инфекции, когда многие приобретали антибиотики впрок.

Пагубное влияние просроченных лекарств на экологию и необходимость фармрозницы взять ответственность за непригодные после приобретения ЛП не раз обсуждались на законодательном уровне. Однако правовые нормы, регламентирующие возможные способы уничтожения лекарственных отходов в бытовых условиях, до сих пор отсутствуют. Исключения составляют лишь неиспользованные наркотические ЛП, подлежащие возврату в медицинскую организацию.

Между тем, проблема загрязнения окружающей среды бытовыми фармацевтическими отходами достаточно изучена и решена в зарубежной практике, что убедительно подтверждается многочисленными исследованиями и публикациями в этой области.

Внедрение современных механизмов сокращения экологических рисков от загрязнения окружающей среды лекарственными отходами требует исследования существующих практик и возможных способов утилизации непригодных ЛП.

В этой связи целью настоящего исследования явился анализ зарубежных практик утилизации непригодных лекарств и исследование особенностей утилизации лекарственных отходов в бытовых условиях.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе исследования применялись теоретические методы исследования (формализация, контент-анализ, логический анализ) и эмпирические методы познания (анкетирование, сравнительный анализ). Изучить отношение

потребителей к проблеме уничтожения непригодных ЛП представилось возможным благодаря заочному анонимному онлайн-опросу 277 респондентов. Анкетирование проводилось среди различных групп населения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Контент-анализ зарубежных практик утилизации лекарственных отходов выявил их многообразие и отличительные черты.

Таблица 1. Сравнительный анализ зарубежных практик уничтожения непригодных лекарств

Практикующая страна	Учредитель программы	Участники программы	Как граждане могут сдать	Разработаны в рамках программы
США	Агентство по охране окружающей среды (EPA)	Местные органы власти, аптеки, медицинские организации	Сбор проходит в аптеках + 2 раза в год проводится национальный день в	Рекомендации по утилизации лекарств в домашних условиях
Германия	Федеральное агентство по окружающей среде (UBA)	Местные органы власти, компания JO-VA GmbH, аптеки, медицинские организации	Сбор в специальные контейнеры, устанавливаемые на входе в АО или МО	Рекомендации по способам утилизации, система сбора в контейнеры
Франция	Ассоциация Cyclamed	Местные органы власти, фармацевтически е производители, оптовики, аптеки, медицинские организации	Непригодные ЛП сдают в аптеки, затем отходы помещают в специальный контейнер	Разработаны подробные рекомендации по сбору, ведется масштабная просветительская деятельность

ЛУЧШИЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ ПО СОЗДАНИЮ УСЛОВИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОДДЕРЖКИ МОЛОДЫХ
УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Практикующая страна	Учредитель программы	Участники программы	Как граждане могут сдать	Разработаны в рамках программы
Австралия	Национальный проект возврата и утилизации нежелательных лекарств (RUM)	Местные органы власти, аптеки, оптовые фармацевтические компании	Непригодные ЛП сдают в аптеки, затем отходы помещают в специальный контейнер	Разработаны подробные рекомендации по сбору
Индия	Центральный совет по контролю за загрязнениями окружающей среды (Central Pollution Control Board)	Местные органы власти		Очистка сточных вод, установки для предотвращения ремиссий

По результатам сравнительного анализа зарубежных практик уничтожения непригодных лекарств видно, что самыми развитыми являются первые четыре страны, в то время как Индия находится на стадии развития.

Так, в США за исполнением норм по защите окружающей среды от лекарственных отходов с 1970 года следит Агентство по охране окружающей среды (United States Environmental Protection Agency, EPA). Агентством разработана программа возврата неиспользованных лекарственных препаратов в аптеку, медицинское учреждение и рекомендации по утилизации лекарственных отходов в домашних условиях.

В Германии отсутствуют единые требования к уничтожению в бытовых условиях фармацевтических продуктов. Однако, для защиты окружающей среды в долгосрочной перспективе и во исполнение положений Директивы 2004/27 / ЕС, действуют различные системы сбора неиспользованных и просроченных ЛС. Например, компания Ю-ВА GmbH совместно с медицинскими и фармацевтическими специалистами разработала целую концепцию сбора и утилизации непригодных лекарств — специальные компактные контейнеры устанавливаются на входе в аптечные или медицинские организации и служат для сбора неликвидных лекарств, которые по мере заполнения передаются в специальную организацию для уничтожения.

В Австралии утвержден национальный проект возврата и утилизации нежелательных лекарств (National Return and Disposal of Unwanted Medicines Project, RUM), который обеспечивает безопасную для здоровья населения и для окружающей среды систему утилизации непригодных лекарств через государственные аптеки.

Внедрение современных механизмов сокращения экологических рисков от загрязнения окружающей среды лекарственными отходами требует исследования предпочтений потребителей при выборе способов утилизации непригодных ЛП.

Поэтапный анализ результатов анкетирования установил, что в опросе преимущественно участвовали респонденты женского пола (80%). Самой многочисленной среди опрошенных оказалась возрастная группа от 18 до 30 лет — 73%, а малочисленной — старше 51 года, на долю которой пришлось 9% анкет.

При анкетировании выяснилось, что 48% респондентов, как правило, приобретают ЛП реже, чем раз в месяц, 20% — несколько раз в месяц, 28% — раз в месяц, 4% — раз в неделю. При этом 93% опрошенных покупают ЛП по мере необходимости, а 7% формируют

запас, совершая покупки ЛП впрок. Большинство участников анкетирования (36%) в домашней аптечке хранит 10-20 ЛП. Анализ частоты проводимых ревизий домашних аптечек выявил, что респонденты преимущественно просматривают домашний запас ЛП раз в полгода (рисунок 1)

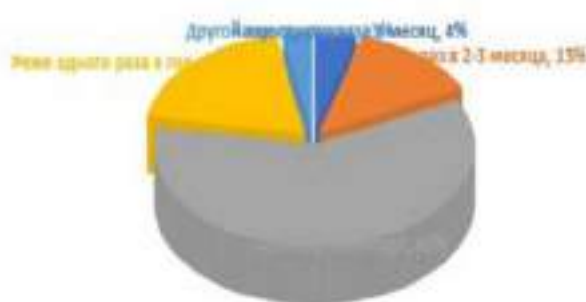


Рисунок 1 — Периодичность проверки ЛП в домашней аптечке

Согласно полученным данным, в 53% случаев респонденты выбрасывают в среднем 1-2 упаковки ЛП при ревизии аптечки, в 36% — от 3 до 5, в 7% — от 6 до 10, в 3% — от 11 до 15 и в 1% случаев — более 15 упаковок соответственно. Интересно, что 90 % респондентов указали, что выбрасывают ненужные ЛП вместе с другими бытовыми отходами в мусорный контейнер, остальные 10% отделяют жидкие неиспользованные лекарства и выливают в канализацию, а твердые выбрасывают. При этом в анкете, на основе содержательного анализа зарубежных рекомендаций по уничтожению лекарственных отходов в бытовых условиях, были предложены и другие варианты, например:

- собираю в отдельную тару;
- сжигаю;
- смешиваю с нежелательными веществами (кофейная гуща, использованное растительное масло и др.).

Анализ экологической ответственности и осведомленности потребителей о вреде лекарственных отходов для окружающей среды установил, что 62% опрошенных дали утвердительный ответ, а 38% никогда не задумывались о данной проблеме. В то же время 94% респондентов согласились с необходимостью отдельно утилизировать бытовые отходы и непригодные лекарственные препараты и выразили готовность сдавать ненужные лекарства в специально предназначенные для этих целей места, а 6% проявили безразличие.

С целью исследования возможных стимулов для участия граждан в программах сбора неиспользованных и непригодных ЛП респондентам были предложены различные варианты условий возврата лекарственных отходов в аптечные организации. Наиболее востребованным (44%) оказалось предложение о начислении баллов за участие в подобной акции для оплаты последующих покупок. Второе по популярности предпочтение респондентов — обмен непригодных ЛП на скидочные купоны (рисунок 2). Следует отметить, что лишь 3% участвовавших в опросе выразили желание сдавать ненужные ЛП безвозмездно, чтобы улучшить экологическую ситуацию.

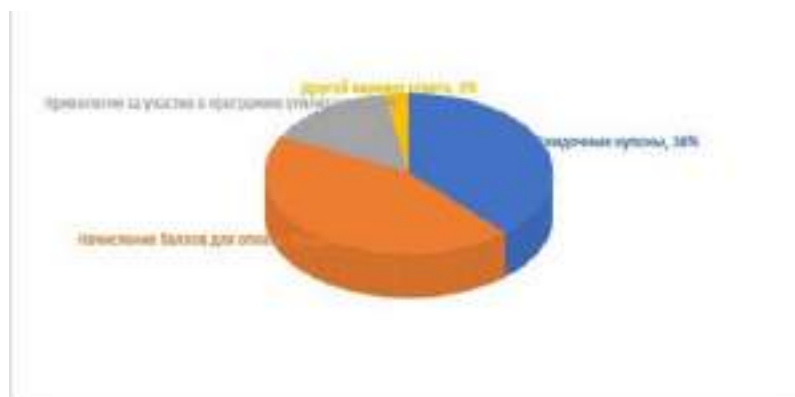


Рисунок 2 — Предпочтения респондентов за участие в программе утилизации непригодных к применению ЛП

ВЫВОДЫ

Обзор зарубежной практики выявил достаточно многообразный опыт применения различных подходов к минимизации риска загрязнения окружающей среды лекарственными отходами, образующимися на послепродажном этапе обращения лекарственных средств. Несмотря на внимание российских органов власти к проблеме масштабного загрязнения окружающей среды бытовыми лекарственными отходами, в отечественной практике до сих пор отсутствуют системные меры по утилизации непригодных к использованию ЛП, а функционирование лекарственной экосистемы не предполагает применение надлежащей практики утилизации лекарственных отходов в бытовых условиях.

В работе установлено, что потребители лекарственных препаратов в большинстве случаев обеспокоены негативным влиянием фармацевтических отходов на окружающую среду и готовы участвовать в программах возврата непригодных к использованию ЛП в оборудованные места сбора. Таким образом, представляется целесообразным создание единых подходов к сбору и утилизации неиспользованных конечными потребителями ЛП с возможностью интегрирования такой практики в лекарственную экосистему, что будет гарантировать соблюдение как экономических, так и экологических интересов участников фармацевтического рынка. В этой связи, нами предложено реализовать следующие мероприятия:

- разработать рекомендации для граждан по сортировке лекарственных отходов и предупреждению их утилизации с бытовым мусором или в канализации;
- нормативно закрепить необходимость информирования потребителей при покупке ЛП в аптеке о возможных способах утилизации их оставшейся неиспользованной части;
- оборудовать в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями места сбора лекарственных отходов в аптечных организациях;
- согласовать дополнительные условия договора с организацией по уничтожению отходов класса Г;
- разработать аптечную программу по стимулированию активности потребителей по возврату неиспользованных ЛП;
- предусмотреть возможность локации на интернет-сервисах картографии аптек, участвующих в программе возврата неиспользованных ЛП.

НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ПРЕЦИЗИОННОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ (ПЛОЩАДКА ДЛЯ ТРАНСФЕРА БИОМЕДИЦИНСКИХ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ) (ПОБЕДИТЕЛЬ)

Организация: ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет»

**Проектная команда: Киясов И.А.¹, Биктагирова Э.М., Вершинин А.В.,
Гамирова Р.Г., Нестерова А.И., Горобец Е.А., Гайнетдинова А.Н., Журавлева М.Н.,
Ключарова А.Р., Мухаметова Э.Р., Фейсханов А.К., Хазиева И.Ю., Латыфуллин Р.Р.,
Альмухаметов А.А., Демьянов С.Л., Филькин Р.В.**

1. Главный врач, кандидат медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ

Научно-исследовательские работы Казанского федерального университета, охватывают практически весь перечень критических технологий Российской Федерации, в том числе для здравоохранения. В университете разработан и используется особый подход к организации научной деятельности путем создания открытых лабораторий (OpenLab) — подготовленных инфраструктурных площадок, укомплектованных необходимым оборудованием на уровне передовых мировых стандартов для реализации новых проектов ведущих российских и иностранных ученых. В работу открытых лабораторий активно вовлечены обучающиеся и выпускники Казанского федерального университета, что фактически преобразовывает их в научные инкубаторы, позволяя своевременно повышать компетенции, находить новые свежие идеи и развивать потенциальные возможности кадрового состава.

Начиная с 2012 года (открытие на базе биолого-почвенного факультета института фундаментальной медицины и биологии) в КФУ активно развивается направление биомедицины. 1 января 2016 года в структуру Университета вошли несколько государственных и муниципальных медицинских организаций города Казани, на базе которых была сформирована Медико-санитарная часть КФУ — Университетская клиника.

Университет постоянно развивает сферу инноваций, создавая новые площадки трансфера технологий для доведения опытных образцов до внедрения в практическое применение. Данный опыт был использован в развитии биомедицины Университета, расширив его дополнительным структурным подразделением, специально созданным при поддержке зарубежных компаний и российских некоммерческих организаций — научно клинический центр прецизионной и регенеративной медицины. Что обеспечило широкие возможности адаптации, актуализации и интеграции результатов передовых исследований на стыках наук и в новых областях научного знания в практическое медицинское применение, позволило заметно расширить возможности меж- и транс-дисциплинарных подходов в реализации потенциала классического университета по востребованным образовательным программам для здравоохранения, реализовав тем самым в стенах Университета концепцию замкнутого цикла трансляционной медицины.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Необходимость и востребованность создания новых форматов трансфера технологий в практическое здравоохранение, обуславливается тремя основными факторами, которые постепенно формировались последние десятилетия и ярко выражены сегодня:

- недоступность новейших медицинских технологий и методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации нуждающимся пациентам;
- отсутствие своевременного информирования между новаторами направлений здоровьесбережения и практикующими врачами первичного звена системы здравоохранения РФ;
- взаимоотношения медицинского персонала и пациента в условиях стремительного развития доступности информации по-прежнему сохраняют патерналистическую модель поведения врача, снижая доверие и комплаентность пациентов.

Описанные выше факторы оказывают колоссальное влияние на развитие экономического сектора и кадрового потенциала страны, так как оказывают воздействие на здоровье трудоспособного населения, детей и подростков. Дальнейшее повышение длительности и качества жизни граждан, снижение уровня заболеваемости, оптимизация и совершенствование системы здравоохранения РФ также зависят от решения описанных выше проблем. Решением является развитие концепции трансляционной медицины в области здравоохранения в условиях классической университетской среды, что позволит:

- повысить доступность высокотехнологической медицины;
- сократить сроки преемственности технологических инноваций, повышая информационную взаимосвязь между наукой и практикой, в том числе путем цифровизации;
- переориентировать врача и пациента на партнерские взаимоотношения, повысив доверие, комплаентность и результативность применяемых методов и технологий профилактики, лечения и реабилитации.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РЕШАЕМОЙ НАУЧНОЙ ПРОБЛЕМЫ

Концепция трансляционных исследований в настоящее время получила широкое распространение в различных областях знаний. Она предполагает максимально быстрое внедрение в практику достижений фундаментальной науки. Именно в медицине эта концепция сегодня активно наращивает темпы развития [2].

Это междисциплинарная область, призванная создать оптимальные механизмы трансфера знаний и технологий для скорейшего внедрения достижений фундаментальных наук и новых технологий в клиническую практику с целью обеспечения высокой эффективности оказания медицинской помощи [1].

В настоящее время в мире открыто множество учреждений, институтов и фондов, которые поддерживают и стимулируют процесс трансляции в медицине [5, 6]. Тем не менее усредненное значение времени на трансляцию, согласно нескольким независимым оценкам [3, 4, 8], в настоящее время составляет 17 лет.

В сегодняшних трансляционных научных исследованиях выделяют несколько стадий, или фаз [9]. Все фундаментальные разработки и доклинические исследования методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации рассматриваются как нулевая фаза трансляционных исследований. Различные стадии клинических исследований или апробации новых методов диагностики, лечения или профилактики представляют собой первую

и вторую фазы трансляционных исследований [1]. Так выглядит классическая модель доказательной медицины, являющаяся первопричиной столь длительного времени внедрения новых технологий, изначально построенная на принципе «не навредить», в связи с чем в процессе трансфера технологии образовалось колоссальное количество так называемых трансляционных «блоков» (барьеров или разрывов) [2]. Данные «блоки» или барьеры являются по сути своей ситом, через которое до практического применения доходят только те методы и/или технологии, которые являются наиболее безопасными для здоровья пациента, максимально эффективными для лечения определённого заболевания и экономически адекватными понесенным затратам со стороны разработчиков.

Два наиважнейших технологических прорыва современности — расшифровка генома человека и четвертая промышленная революция — запустили новую эру развития здравоохранения — эпоху персонализированной медицины, которая базируется на технологиях не только геномных и постгеномных, но и цифровых [1]. Модель доказательной медицины по-прежнему остается основой планирования исследований и экспериментов, однако появилась четкая необходимость исключить из процесса трансфера трансляционные «блоки», существование которых основано на эмпирических подходах и ретроспективном анализе данных. Так как сегодня массивы получаемой информации и накопленных знаний позволяют строить прогностические матрицы и рассчитывать риски заранее благодаря синергии развития различных меж- и транс- дисциплинарных подходов к научным исследованиям и разработкам. Для чего необходимо создание и строгое соблюдение определенных условий: прозрачность информации, доступность последних экспериментальных данных и источников всем исследователям междисциплинарных команд, единая цифровая мультиомиксная база данных, новейшие высокоточные исследовательские приборы, новейшее высокотехнологическое медицинское оборудование, наличие соответствующих компетенций и международных коллабораций, соответствие инфраструктуры на уровне передовых мировых стандартов, наличие кадровой и технологической преемственности.

Учитывая актуальность вышеописанных вопросов для дальнейшего развития системы здравоохранения и необходимость соблюдения определённых сложно реализуемых условий была сформирована цель проекта: организация площадки для трансфера биомедицинских научно-клинических исследований в медицинские технологии здравоохранения РФ в рамках реализации концепции замкнутого цикла трансляционной медицины в Казанском федеральном университете.

ЗАДАЧИ ПРОЕКТА:

1. Создание научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины при Институте фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета.
2. Осуществление медицинской деятельности на хозяйственно-расчетной основе в данном центре по стратегическому плану выведения структуры на самофинансирование операционной деятельности.
3. Отбор биомедицинских научных исследований, их переориентация на выполнение в структуре созданного центра из числа уже реализуемых и вновь привлекаемых Университетом.
4. Организация поэтапной трансляции результатов исследований в медицинские технологии по принципу открытых лабораторий с непосредственной преемственностью в Университетской клинике.

Механизмы внутренней деятельности создаваемого центра имеют ряд отличительных особенностей от классических медицинских центров с также привлекаемыми лидерами мнения из научных и медицинских сообществ. Основным и фундаментальным отличием являются ключевые показатели эффективности, изначально возлагаемые на данный центр, который в циклической форме совершенствует и оптимизирует процесс трансляции, координирует и выстраивает проектную работу в обе стороны движения трансфера.

Задачи, решаемые во время координационной проектной работы научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины в рамках данного проекта:

1. Формулирование научной проблемы от потребности практического звена здравоохранения;
2. Координация работ по поиску решения сформулированной проблемы включая опыт и разработки отечественных и зарубежных ученых;
3. Апробация найденного научного решения в условиях клинической практики;
4. Внедрение успешных апробаций в практическое применение на базе созданной трансферной площадки в условиях избыточной ресурсоемкости медицинских технологий и компетенций;
5. Трансляция выработанной и оптимизированной технологии в практическое звено здравоохранения/

Дополнительная экспертная функция: «коммерциализация» — участие в подборе оптимального источника финансирования созданной медицинской технологии (Государственное финансирование в рамках реализации обязательного медицинского страхования граждан, Страховые компании по моделям дополнительного медицинского страхования, Физические или Юридические лица за счет собственных средств, Некоммерческие Благотворительные Фонды).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Становление биомедицины КФУ в целом изобилует новшествами и инновациями, так как намерено создавалось с чистого листа с учетом достижений современности. Однако необходимо отметить один из поворотных моментов становления медицинского направления за прошлые 10 лет. Им стала интеграция систем здравоохранения и образования путем объединения действующих организаций в одной форме собственности. Университетская клиника КФУ на территории Российской Федерации является единственным примером вхождения действующей медицинской организации в состав высшего образовательного учреждения в системе Министерства образования РФ. В структурах федеральных вузов страны существуют медицинские подразделения, но в таком формате как в КФУ, когда Университет объединил действующие, глубоко интегрированные в систему здравоохранения региона (Республики Татарстан) учреждения, с устоявшимися коллективами, со своими задачами по текущим объемам государственного задания оказания медицинской помощи населению, — это опыт новый и уникальный. Это опыт, позволивший ученым-экспертам университета, непосредственно погрузится в рутинные каждодневные проблемы сектора здравоохранения, чтобы с новыми знаниями и пониманием продолжить кропотливую работу над совершенствованием и оптимизацией технологий и методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, над инновационными подходами в развитии самой системы здравоохранения.

Одним из результатов данной работы является создание и становление данного проекта, чьи отличительные особенности и научные нововведения описаны ниже:

- альтернативная схема финансирования клинических исследований путем создания высокого уровня качественного информирования и юридической поддержки пациентов о разрабатываемых и исследуемых новейших методах, и технологиях диагностики, лечения, профилактики и реабилитации различных форм заболеваний. Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины — является первым и уникальным в своем роде структурным подразделением Университета, объединившим в себе принципы открытых лабораторий, государственно-частного финансирования и доказательной медицины, при этом давший возможность нуждающимся пациентам входить в группы добровольцев клинических исследований по альтернативным незапланированным изначально источникам финансирования, включая целевые пожертвования частных лиц и фондов различных уровней и форм собственности.
- замкнутый цикл трансляционной медицины в условиях одной организации. Созданное в КФУ биомедицинское направление позволило организовать циклическое движение развития новых технологий здоровьесбережения: запрос со стороны практического звена — формулировка и постановка научной проблемы — поиск решения — создание метода и/или технологии — апробация — внедрение (преemptивность кадров, технологии и компетенций) — новый запрос со стороны практического звена... (одним из реализованных примеров является успешное совершенствование и оптимизация клинико-лабораторной диагностики титра антител коронавируса в период пандемии 2020-2022 гг.).

БАЗА РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА

При стратегическом планировании, становлении и развитии биомедицинского направления КФУ в основу закладывались нижеперечисленные семь постулатов современной медицины:

- Персонализированная.
- Прогностическая.
- Профилактическая.
- Партисипативная (активное участие пациента).
- Обеспеченная кадрами (providing).
- Упреждающая (preemptive — стратегические исследования).
- Уход за пациентом вне стен МО (point of care).

В структуру биомедицинского направления Казанского федерального университета входят:

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ (С 2012 ГОДА)

Медико-санитарная часть — университетская клиника (с 2016 года).

Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины (с 2018 года).

Институт фундаментальной медицины и биологии КФУ

В мае 2012 года на базе биолого-почвенного факультета КФУ создан Институт фундаментальной медицины и биологии КФУ.

Институт активно развивался и разрастался в структуре университета, поглощая часть профильных структур и создавая новые. Сегодня в состав института входят:

- высшая школа медицины (центр медицины и фармации, кафедра охраны здоровья человека, кафедра морфологии и общей патологии, кафедра биоэкологии, гигиены и общественного здоровья, кафедра неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины, кафедра стоматологии и имплантологии, кафедра фундаментальных основ клинической медицины, кафедра хирургии, акушерства и гинекологии, кафедра фармации, анатомический музей и т.д.);
- высшая школа биологии (центр биологии и педагогического образования, кафедра генетики, НИЛ клеточных и генных технологий, кафедра микробиологии, НИЛ биосинтеза и биоинженерии ферментов, НИЛ экологической биотехнологии и биомониторинга, НИЛ бионанотехнологии и биоматериалов, Центр метрологии и качества «Стандарт», кафедра физиологии человека и животных, НИЛ нейробиологии, кафедра зоологии и общей биологии, НИЛ ультраструктурной организации тканей, кафедра ботаники и физиологии растений, НИЛ регуляторов роста и устойчивости растений, кафедра биохимии, биотехнологии и фармакологии, НИЛ биоинформатики, кафедра теории и методики физической культуры, спорта и ЛФК, зоологический музей и гербарий имени Э.А. Эверсмана);
- аккредитационно-симуляционный центр (отдел экспериментальной хирургии и симуляционной медицины, отдел аккредитации специалистов)
- учебно-научные базы (учебно-научная база «Свияжская», учебно-научная база «Биостанция», учебно-научная база «Беломорская»)
- учебно-производственный центр (учебно-научный сектор, участок по благоустройству и озеленению территории)
- центр превосходства «Персонализированная медицина» (НИЛ «Белково-клеточные взаимодействия», НИЛ «Центр аналитической биофотоники и инженерии клеточной поверхности», НИЛ «Генные и клеточные технологии», НИЛ «Микробные модуляторы онкотрансформации» Подпроект «Технологии прогноза, предупреждения и персонализированного лечения», НИЛ «Биомаркер» Подпроект «Молекулярные маркеры злокачественных новообразований человека для диагностики и терапии онкологических заболеваний», НИЛ «Нейромодуляция», НИЛ «Нейрокогнитивные исследования», НИЛ «Нейрофизиология», НИЛ OpenLab «Биохимическая нейрофармакология», НИЛ «Газомедиаторы», НИЛ «Механобиология», НИЛ «Клиническая физиология сердца», НИЛ «Биомедицинские технологии», НИЛ «Трансляционная онкология», НИЛ «Межклеточная коммуникация», НИЛ «Биомедицинские регенеративные технологии», НИЛ «Иммунопатология», Научно-клинический центр аллергологии, иммунологии и бронхиальной астмы Проект «Оптимизация диагностики, терапии и прогноза бронхиальной астмы: удаленный онлайн мониторинг больных и оценка биомаркеров воспаления»).
- центр превосходства «Микробиом и экспосом» (НИЛ «Генетика микроорганизмов» Подпроект «Синбиотик», НИЛ «Генетика микроорганизмов» Подпроект «Энзимотерапия», НИЛ «Генетика микроорганизмов» Подпроект «Микробные ресурсы», НИЛ «Агробиоинженерия», НИЛ «Мультимиксные технологии живых систем» подпроект «Национальный банк биообразцов и база данных молекулярных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний для применения в биосенсорике и диагностикумах LifePad», НИЛ «Молекулярная вирусология», НИЛ «Экологическая метагеномика», НИЛ «Регенеративная ветеринария», НИЛ «Биологически активные терпеноиды», НИЛ «Молекулярные агробiotехнологии», НИЛ «Биотехнология растений», НИЛ «Здоровое и безопасное питание» проект «Медико-профилактические технологии управления рисками питания населения»)

- центр научной деятельности и аспирантуры (междисциплинарный центр протеомных исследований, учебно-научная лаборатория масс-спектрометрии, учебно-научная лаборатория двухмерного электрофореза, НИЛ «Микробные технологии», НИЛ «Молекулярные основы патогенеза и терапии опухолевых заболеваний», НИЛ «OpenLab Маркеры патогенеза», НИЛ «OpenLab Нейробиологии», НИЛ «OpenLab Нейрофармакологии», НИЛ «OpenLab Бионанотехнологии», НИЛ «Структурная биология», НИЛ «Омиксные технологии», НИЛ «Молекулярная генетика микроорганизмов», НИЛ «Биоактивные полимеры и пептиды», Межкафедральная радиологическая лаборатория)
- международная научно-исследовательская лаборатория OpenLab НОЦ «трансляционные технологии в медицине»

До 2018-го года по адресу ул. Волкова 18 располагались структурные подразделения ИФМиБ КФУ и Университетской клиники (отдельно стоящее здание общей площадью — 4 296,3 кв.м., год постройки: 1984):

1. Научно-клиническая лаборатория (клинико-диагностическая лаборатория, иммунологическая лаборатория), в которой выполняется полный перечень современных общеклинических и иммунологических исследований для научных целей.
2. Биобанк. Осуществление заготовки и криогенного хранения клеток (в том числе стволовых) и тканей человека для последующего применения в регенеративной и репродуктивной медицине.
3. Центр клеточных технологий («чистые помещения»). Создание клеточных лечебных препаратов, тканей и органов для терапевтической реконструкции поврежденного органа посредством доставки в нужную область опорных структур, клеток, молекулярных и механических сигналов для регенерации.
4. Центр клинических исследований — координационный орган в части привлечения и выполнения контрактов по клиническим исследованиям фармакологических препаратов.

С 2018 года структуры, расположенные в данном здании, были объединены под создаваемую структуру научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины, о чем будет написано ниже.

Также, независимо от этого, в данном здании в 2018 г. осуществлен ремонт помещений и запуск первой в России специализированной лаборатории, основанной на NGS технологии для HLA-типирования потенциальных доноров костного мозга. Мощность лаборатории на сегодняшний день составляет 25 тысяч типирований в год. В рамках совместного проекта КФУ и БФ Русфонд по HLA-генотипированию в Минюсте России зарегистрирована Автономная некоммерческая организация «Приволжский регистр доноров костного мозга», который передает фенотипы в Национальный регистр доноров костного мозга имени Васи Перевощикова. В настоящее время в регистре хранятся уже свыше 70 тыс. фенотипов доноров, полученных в лаборатории КФУ.

МЕДИКО-САНИТАРНАЯ ЧАСТЬ КФУ — УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА

Клиника Казанского федерального университета, объединившая Республиканскую клиническую больницу №2, больницу скорой медицинской помощи №2 и 2-ю городскую поликлинику г. Казани: 42 тысячи квадратных метров площадей, 9 основных зданий, в которых

можно одновременно принимать почти 850 пациентов, 1800 сотрудников (1200 из них — медперсонал).

Сегодня Университетская клиника КФУ единственный в Российской Федерации пример вхождения действующих медицинских организаций в состав высшего образовательного учреждения. В составе федеральных вузов есть медицинские подразделения, например, на Дальнем Востоке есть свой медицинский центр, в МГУ тоже есть аналогичное подразделение. Но в таком формате, как в КФУ, когда университет объединил действующие, глубоко интегрированные в систему здравоохранения региона учреждения, с устоявшимися коллективами, со своими задачами по текущим объемам помощи для населения, — это опыт уникальный.

Взаимодействие Университетской клиники и Института фундаментальной медицины и биологии — это одно из самых важных направлений развития биомедицинского направления КФУ. Благодаря отлаженному взаимодействию врачи преподают студентам, студенты проходят практику и получают навыки в стенах клиники, а медицинский персонал регулярно повышает квалификацию и отрабатывает умения в симуляционном центре ИФМиБ.

Университетская клиника сегодня это:

- 12000 операционных вмешательств год;
- 1.5 млн. диагностических исследований в год;
- 1.9 млрд. руб. годовой бюджет государственного задания оказания медицинской помощи населению;
- 42 000 прикрепленного населения;
- 840 койко-мест коечный фонд.

С 2020 года Университет, благодаря столь развитой инфраструктуре медицинских комплексов, приобретает статус федеральной медицинской организации.

НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ПРЕЦИЗИОННОЙ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Главной идеей данного проекта является замыкание в циклическую форму процесса трансфера трансляционной медицины в стенах Университета, что позволит своевременно интегрировать инновационные разработки ученых в реальный сектор здравоохранения в параллели с подготовкой кадрового потенциала.

На момент проектирования Научно-клинического центра в КФУ уже существовали:

- Институт фундаментальной медицины и биологии — кузница кадров,
- Университетская клиника и симуляционные центры — пространства для отработки навыков и повышения квалификации с точки зрения образования,
- научно-исследовательские лаборатории — места рождения инноваций,
- центр клинический исследований — координация проведения испытания фармакологических препаратов на добровольцах (исследования биоэквивалентности и фазы 1-3).

Однако внедрение разработанных в открытых лабораториях Университета новейших методов и технологий диагностики, лечения, профилактики и реабилитации было затруднительно спланировать и реализовать по следующим причинам:

- принципы доказательной медицины, описанные во введении, требуют крупной выборки, а значит колоссальных финансовых ресурсов, что в итоге приводило к тому, что созданные прототипы или алгоритмы методов и технологий отражались только в публикациях и не доходили до нуждающихся пациентов;
- Университетская клиника при высокой потребности инновационных подходов не имеет возможности выделить ресурсы на их внедрение, так как вся изначальная ор-

ганизационная основа построена на условиях необходимости эффективного исполнения государственного заказа оказания медицинской помощи.

На тот момент в Университетской клинике проводились лишь единичные клинические исследования фармакологических препаратов, а инновации доходили до нуждающихся только при включении всех возможных административных механизмов, так как сама система не давала пространства для интеграции новых, когда эффективно используются уже имеющиеся технологии.

Именно поэтому была так необходима организация площадки для трансфера прикладных научно-клинических исследований в медицинские технологии здравоохранения региона и Российской Федерации в целом в рамках реализации концепции замкнутого цикла трансляционной медицины в Казанском федеральном университете — создание Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины.

ЭТАПЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА

На базе Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета (ИФМиБ КФУ) в 2018 году создан научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины (с участием Корнеллского университета (USA), Ноттингемского университета (UK)). Базы центра расположились по следующим адресам:

- ул. Волкова, д.18 (отдельно стоящее здание общей площадью — 4 296,3 кв.м.) — клиническая база центра;
- научно-исследовательская база — ул. Парижской Коммуны, д.9.

В данном Центре начато проведение прикладных научных, клинических исследований, а также внедрение новых методов лечения, диагностики и профилактики для создания целевой медицины — интегрированной системы всестороннего лечения, призванной рационально и своевременно решать медицинские проблемы пациента. В состав центра вошли:

1. НИЛ OpenLab «Генные и клеточные технологии» Центра превосходства «Регенеративная медицина», ведущая исследования в области прецизионной, персонифицированной и регенеративной медицины по широкому спектру социально-значимых заболеваний с применением современных методов геномики, протеомики, клеточной биологии и других «омиксных» дисциплин.
2. НИЛ «Экстремальная биология» Центра превосходства «Персонифицированная медицина» совместно с KFU-RIKEN Translational Genomics Unit, RIKEN, (Japan).
3. Биобанк. Осуществление заготовки и криохранения клеток (в том числе стволовых) и тканей человека для последующего применения в регенеративной и репродуктивной медицине.
4. Центр клеточных технологий («чистые помещения»). Создание клеточных лечебных препаратов, тканей и органов для терапевтической реконструкции поврежденного органа посредством доставки в нужную область опорных структур, клеток, молекулярных и механических сигналов для регенерации.
5. Центр клинических исследований.

В 2019 г. начато перепрофилирование части помещений, проектные работы и соответствующий ремонт (реализация первой задачи):

1. Часть цокольного этажа переоборудуется под центр нейрореабилитации, где будут реализованы технологии, отработанные в OpenLab Двигательная нейрореабилитация ИФМиБ КФУ, совместно с Клиникой Мэйо, Рочестер (Mayo Clinic, Rochester) США, в том числе:
 - а. нейростимуляция и нейродиагностика;

- b. исследования двигательной активности и последующее обучение, и отработка навыков в тренировочном зале;
 - c. процедуры в ваннах сухой иммерсии, способствующие регенерации и восстановлению нервных соединений;
 - d. комбинирование методов нейрорегенерации и нейрореабилитации (совместно с OpenLab генные и клеточные технологии).
2. В части первого этажа восстанавливается и дооснащается поликлинический блок, создается центр цифровой медицины/биоинформатики, открывается центр патологии речи для детей с расстройствами аутистического спектра.
3. На втором этаже переоборудуется стационар, в состав которого входят:
- a. Центр видео-ЭЭГ-мониторинга и эпилепсии;
 - b. Центр лимфологии;
 - c. Гастроэнтерологический блок, включающий возможность проведения трансплантации фекальной микробиоты;
 - d. Палата для маломобильных пациентов.
4. Создается полноценный операционный блок под отделение хирургии и трансплантации, включающий в себя:
- a. Большую операционную, выполненную в формате интегрированной операционной;
 - b. Палату реанимации, рассчитанную, в том числе, на полную заместительную и посиндромную терапию при органной недостаточности (гемодиализ, гемофильтрация);
 - c. Две противошоковые палаты, спроектированные по типу полубокса для проведения иммунотерапии;
 - d. Травматология и ортопедия.
5. Также оборудуется ряд хирургических манипуляционных под следующие направления:
- a. Фотодинамическая терапия;
 - b. Урология и гинекология;
 - c. Колопроктология;
 - d. Диабетическая стопа.
6. Восстанавливается и дооснащается эндоскопическое отделение.

Приоритетными точками развития центра являются: онконастороженность, иммунные заболевания и регенеративная медицина. В центре развиваются следующие диагностические направления:

- Омиксные технологии ранней и сверхранней диагностики, оценка качества лечения и рецидивов заболеваний (онкологические, иммунные, инфекционные и другие заболевания);
- Индивидуальный подбор лекарственных средств (онкологические, иммунные, инфекционные, сердечно-сосудистые и психиатрические заболевания);
- Скрининг лекарственных препаратов на клетках (in vitro);
- Скрининг лекарственных препаратов на животных (in vivo, на базе научного центра по адресу ул. П. Коммуны д.9).

К 2020 году были закончены и сданы ремонтные работы, произведено полноценное оснащение с поддержкой частных некоммерческих фондов, получены вся необходимая разрешительная документация и состоялось торжественное официальное открытие научно-клинический прецизионной и регенеративной медицины ИФМиБ КФУ (НКЦ ПРМ ИФМиБ КФУ), после чего были запущены следующие терапевтические направления:

- Малоинвазивная травматология и ортопедия (генные и клеточные технологии);
- Гастроэнтерология (исследования пробиотиков и фекальной микробиоты);

- Лечение травм и заболеваний центральной и периферической нервной систем;
- Нейрорегенерация (генная и клеточная терапия);
- Нейрореабилитация (диагностика, нейростимуляция и двигательная реабилитация);
- Фотодинамическая терапия (лазер + фотосенсибилизатор);
- Регенеративная эндокринология;
- Репродуктивная медицина;
- Центр видео-ЭЭГ-мониторинга.

А также операционный блок, оснащаемый под мало и микро инвазивные:

- общую хирургию;
- хирургию щитовидной железы;
- урологию;
- гинекологию;
- лапароскопию;
- артроскопию;
- спинальная хирургия;
- включая реконструктивные операции и регенеративные технологии по вышеуказанным направлениям.

Успешная реализация медицинской деятельности на хозяйственно-расчетной основе в данном центре к 2022 году позволила вывести структуру на самофинансирование операционной деятельности.

Активное участие ученых и медицинского персонала в преодолении вызовов периода пандемии коронавируса позволило отработать поэтапную трансляцию результатов исследований в медицинские технологии по принципу открытых лабораторий с непосредственной преемственностью в Университетской клинике. Первыми в Республике Татарстан и одними из первых в России молодые ученые КФУ оптимизировали научную приборную базу под верификацию уровня антител у пациентов, переболевших Covid-19 для создания республиканского банка плазмы. Следующим этапом эта же технология переведена в условия классической клиничко-диагностической лаборатории, закуплены соответствующие расходные материалы, обучен персонал и процесс воспроизводился в Университетской клинике до тех пор, пока это не перестало быть актуальным — весной 2022 года КФУ закрывает временный инфекционный госпиталь.

Таким образом за период 2018 — 2022 гг. выполнены все поставленные перед проектом задачи, а именно:

- закончены и сданы проектные и ремонтные работы здания;
- произведено оснащение и дооснащение научных и клинических направлений проекта;
- организована штатная структура;
- получены необходимые лицензии (более 230 направлений медицинской деятельности) и аккредитации (клинические исследования фармакологических препаратов и биомедицинских клеточных продуктов);
- проект выведен на самофинансирование операционной деятельности;
- отобраны ключевые прикладные исследования и произведена трансляция новых медицинских технологий в текущую клиническую деятельность Казанского федерального университета.

ДОСТИГНУТЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая база НКЦ ПРМ ИФМиБ КФУ осуществляет медицинскую деятельность с июня 2020 года. За это время более 30 000 человек получили медицинскую помощь.

Успешные инфраструктурные решения позволили получить лицензии на трансплантацию органов и тканей, а также единственную в Поволжье лицензию на трансплантацию костного мозга. К таким инфраструктурным преимуществам относится наличие в одном здании палат полубоксов (палаты повышенной чистоты), БиоБанк (криогенная консервация и длительное хранение биологического материала в экстремально низких температурных условиях), реанимация и операционная. Что позволяет планировать на будущие годы ряд новых исследований в области гематологии и онкологии.

К уникальным инфраструктурным решениям в том числе относится выстроенная логистика по коррекции фекальной микробиоты по коридорной системе эндоскопического блока в поликлинике.

Юридическая проработка схем финансирования клинических исследований позволила оптимизировать и внедрить в практику учреждения типовые договора на научно-исследовательские разработки. При этом схема взаимодействия исследователя и добровольца отличается только источником финансирования, которым может являться любое юридическое лицо Российской Федерации, либо сам пациент или его родные. Благодаря чему существенно повысилась доступность новейших медицинских технологий нуждающимся пациентам.

Развернут ряд новых для Казанского федерального университета медицинских направлений:

- диагностика наследственных и генетических патологий;
- подбор терапии на основании генетического профиля опухолевого материала пациентов с онкологическими заболеваниями;
- подбор терапии и сопровождение пациентов с патологическими состояниями на основании генетических и метагеномных данных;
- ранняя и сверхранняя диагностика онкологических заболеваний;
- поиск новых генетических маркеров онкологических патологий;
- спортивная диагностика;
- терапевтический аферез;
- реабилитация маломобильных пациентов в центре Нейрореабилитации;
- дистанционное образование по хирургическому профилю, благодаря системе интегрированной операционной;
- комплексное уро-динамическое исследование;
- водородный дыхательный тест гастрочек — экспресс-исследование микробиоценоза кишечника.

Ниже представлены уникальные компетенции для региона, частично или полностью интегрированные в три основных для Университета вида деятельности (Таблица 1).

Таблица 1. Комплексная интеграция медицинских направлений в университетскую среду.

	Виды деятельности:			Наличие выстроенной системы преимущества в штате КФУ
	Медицинская	Образовательная	Научная	
Центр Лимфологии	+	+	+	+
Центр Нейрореабилитации	+	- (в перспективе)	+	-
Малоинвазивная нейрохирургия (позвоночный отдел)	+	- (в перспективе программа на трупном материале)	-	+

Благодаря слаженной работе молодых ученых, профессорско-педагогического и медицинского коллективов в практику внедрены:

- генетический скрининг и диагностика редких и наследственных заболеваний;
- метагеномный анализ и подбор терапии при хронических инфекционных заболеваниях человека;
- тест на определения титра антител к COVID-19;
- тест на определение клеточного иммунитета к COVID-19;
- методики терапевтического афереза для предотвращения развития цитокинового шторма у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами COVID-19;
- расширенные панели аллергенов для определения пищевой непереносимости и корректировки питания;
- диагностические тест-системы на аутоиммунные комплексы, позволяющее проводить раннюю диагностику развивающихся патологий на стадии отсутствия клинических симптомов (группа Эли-тестов);
- технологии реабилитации пациентов с травмами спинного мозга на разных уровнях позвоночника и поддерживающая терапия детей со спинальной мышечной атрофией;
- комплексное лечение, коррекция и реабилитация пациентов с диагнозом лимфедема, как наследственных форм, так и постоперационных осложнений.

КЛИНИЧЕСКАЯ КОМАНДА ПРОЕКТА

Ниже представлена команда врачей активно участвовавших в создании клинической базы центра и осуществлении трансляции новых медицинских технологий, как в рамках собственных исследований, так и в разрезе крупных университетских научных исследований (Таблица 2).

Таблица 2. Медицинский состав команды проекта.

ФИО	Должность	научная степень, ученое звание
Киясов И.А.	главный врач-заместитель директора центра	кандидат медицинских наук, доцент
Биктагирова Э.М.	помощник главного врача	кандидат биологических наук
Альмухаметов А.А.	заместитель главного врача по клинико-экспертной работе	-
Вершинин А.В.	заместитель главного врача по медицинской части	кандидат медицинских наук
Хазиева И.Ю.	заместитель главного врача по работе с сестринским персоналом	-
Латыфуллин Р.Р.	заведующий амбулаторно-поликлиническим блоком-врач-уролог	-
Демьянов С.Л.	заведующий отделением хирургии и трансплантации — врач-хирург	-
Филькин Р.В.	заведующий отделением анестезиологии и реанимации — врач-анестезиолог-реаниматолог	-

ЛУЧШИЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ ПО СОЗДАНИЮ УСЛОВИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОДДЕРЖКИ МОЛОДЫХ
УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ФИО	Должность	научная степень, ученое звание
Гамирова Р.Г.	заведующий центром электроэнцефалографического мониторинга-врач-невролог	кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики Центра медицины и фармации
Мухаметова Э.Р.	заведующий отделением нейрореабилитации врач-невролог	-
Фейсханов А.К.	заведующий центром лимфологии врач-сердечно-сосудистый-хирург	-
Нестерова А.И.	заведующий отделением химиотерапии врач-онколог	Кандидат медицинских наук
Горобец Е.А.	заведующий центром патологии речи	кандидат филологических наук, доцент, заведующая кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики Высшей школы русской и зарубежной филологии им. Льва Толстого
Журавлева М.Н.	врач-кардиолог амбулаторно-поликлинического блока	кандидат биологических наук
Гайнетдинова А.Н.	врач-терапевт амбулаторно-поликлинического блока	кандидат медицинских наук
Ключарова А.Р.	врач-аллерголог-иммунолог амбулаторно-поликлинического блока	кандидат медицинских наук

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

С целью удержания лидерства по региону и расширения перечня транслируемых технологий перспективными для дальнейшего развития и внедрения в клиническое применение являются:

- диагностика наследственных и генетических патологий;
- расширение перечня методов терапии онкологических нозологий по генетическому профилю опухоли;
- составление индивидуальных программ медицинского сопровождения для пациентов с наследственными и хроническими патологиями с включением инновационных методов диагностики, терапии и реабилитации;
- спинальная малоинвазивная нейрохирургия, в том числе установка имплантов, с применением регенеративной стимуляции;
- сосудистая супер-микрохирургия;
- терапевтический аферез;
- спортивная диагностика с интеграцией генетических исследований;
- прикладные исследования применения экзоскелета в реабилитации маломобильных групп населения и пациентов после инсульта;
- клинические исследования биологических медицинских клеточных продуктов (иммунная, генно-клеточная, регенеративная терапия);

- оптимизация и совершенствование технологии криогенной консервации клеток и компонентов крови.

Необходимо также продолжение совершенствования кадрового состава центра — ежегодно повышать долю специалистов с учеными степенями и званиями, как за счет привлечения состоявшихся кадров, так и за счет развития собственных молодых врачей и ученых, что коррелирует с общеуниверситетскими задачами.

В отношении работ по усовершенствованию системы менеджмента качества медицинской помощи разработан стратегический план, включающий в себя:

- 2022 год — получение аккредитации на клинические исследования изделий медицинского назначения с целью расширения спектра применения МБД и международного сотрудничества в области научно-исследовательских разработок
- 2023 год — сертификация ISO9001,
- 2024 год — сертификация Росздравнадзор,
- 2025 год — сертификация GCI,
- 2026-2029 — сертификация научных лабораторий.

В перспективе это позволит не только отладить внутренние процессы и повысить качество оказания медицинской помощи, но и значительно расширит репетиционную составляющую и привлекательность Университета для сотрудничества с мировыми лидерами биомедицинских направлений, в том числе в отношении проведения клинических исследований фармакологических препаратов, изделий медицинского назначения и биомедицинских клеточных продуктов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проект является уникальным примером создания условий для молодых ученых и специалистов в сфере здравоохранения на региональном и федеральном уровнях, реализован, функционирует, приносит результаты.

Интеграция систем здравоохранения и образования путем объединения действующих организаций в одной форме собственности — в КФУ, и внедрение альтернативных схем финансирования клинических исследований на базе созданного структурного подразделения, позволяет систематически транслировать инновационные решения в клиническую практику и коммерциализировать успешные кейсы. Таким образом, создавая дополнительный ресурс развития — инвестиционную привлекательность инновационных биомедицинских разработок. У потенциальных инвесторов появилась возможность оценить продукты разработок в области здравоохранения и потребительскую заинтересованность в них на ранних стадиях апробации.

Проект внедрен в университетскую среду и является неотделимой частью концепции замкнутого цикла трансляционной медицины, развернутой в Казанском федеральном университете, что дает молодым ученым следующие преимущества:

- возможность инициации собственных исследований;
- участие в региональных, федеральных и международных научных и клинических исследованиях;
- возможность доведения результатов до клинического применения;
- возможность получения финансовой поддержки со стороны государства и различного уровня, и форм собственности фондов, доступная сотрудникам Университета;
- возможность привлечения частных инвестиций;
- кураторство проектов мировыми лидерами мнения;

- концентрация на одной площадке центров компетенций и самого современного оснащения.

Для современного развития системы здравоохранения Российской Федерации в целом данный проект полезен:

- снижением времени, затрачиваемого на период трансляции медицинской технологии в клиническую практику;
- повышением доступности высокотехнологической медицинской помощи на территории РФ;
- преимуществом новой медицинской технологии в рамках непрерывного образования (это значит, что при переезде специалиста/руководителя научного проекта, сама технология не теряется, а выпускники высшей школы медицины КФУ являются ее непосредственными приёмниками и молодыми врачами, готовыми к работе по данной новой медицинской технологии по итогам выпускных экзаменов).

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Киясов А.П. Трансляционная медицина в Казанском федеральном университете А.А. Гумерова, С.Р. Абдулхаков, Е.В. Киясова, Р.Ф. Гайфуллина, Р.Н. Хасанова
2. Шляхто, Е. В. Трансляционная медицина: вчера, сегодня, завтра / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, М. М. Галагудза // Вестник Росздравнадзора. — 2016. — № 1. — С. 47-51. — EDN VPIGVN.
3. Balas E, Boren S. Managing clinical knowledge for health care improvement. In: van Bemm el JH, McCray AT, eds. Yearbook of Medical Informatics. Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft mbH., 2000: 65–70.
4. Grant J, Cottrel LR, Cluzeau F, Fawcett G. Evaluating “payback” on biomedical research from papers cited in clinical guidelines: applied bibliometric study. *BMJ*, 2000, 320: 1107–1111.
5. <http://www.gloucestershire.police.uk/counterterrorism/CTSAs%20Advice/item3983.html>
6. Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA*, 2008, 299: 211–213.
7. Ipatova O.M., Medvedeva N.V., Archakov A.I., Grigor’ev A.I. Translational medicine — the path from fundamental biomedical science to public health services. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*, 2012, no. 6, pp. 57–65. doi: 10.15690/vramn.v67i6.285. (In Russian)
8. Wratschko K. Empirical Setting: The pharmaceutical industry. *Strategic Orientation and Alliance Portfolio Configuration*. New York, NY: Springer, 2009.
9. Yao N.A. Health Services & Policy Research in translational medicine. *Ann. Transl. Med.*, 2014, vol. 2, no. 7, art. 72, pp. 1–2. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.07.06.

РАЗРАБОТКА ОРГАНИЗАЦИОННО-УПРАВЛЕНЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПРЕОДОЛЕНИЕ ИМПОРТОЗАВИСИМОСТИ НА РОССИЙСКОМ РЫНКЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Организация: ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Проектная команда: Кнутарева А.С.¹, Орлов А.С.²

1. Магистрант 2 года обучения

2. Кандидат филологических наук, заведующий кафедрой ЭиУ СПХФУ, доцент

ВВЕДЕНИЕ

Гинекологические заболевания являются серьезным ограничивающим фактором в реализации репродуктивной функции женщин. С каждым годом в нашей стране наблюдается прогрессирование числа гинекологических больных, а также «омоложение» заболеваний репродуктивной системы [1]. По данным различных авторов распространенность нарушений репродуктивной системы у подростков составляет более 60%, что, безусловно, является не только медицинской, но и масштабной социальной проблемой, требующей комплексного подхода к ее решению со стороны государства и общества [2].

В соответствии с указом о национальных целях развития России до 2030 года одной из целей является «Сохранение населения, здоровье и благополучие людей», в рамках которой необходимо обеспечить устойчивый рост численности населения за рассматриваемый период. Для реализации данной задачи необходимо кардинально поменять демографические тренды развития страны: обеспечить рост рождаемости и снижение смертности населения [3]. Данная цель может быть достигнута в случае перехода российской фармацевтической промышленности на инновационную модель развития. В настоящее время в связи со сложной геополитической ситуацией в мире особенно важным является вопрос национальной лекарственной безопасности страны, бесперебойное обеспечение населения доступными, качественными и надежными препаратами. Решение данного вопроса возможно только в условиях развития и укрепления отечественного фармацевтического производства, в том числе производства гинекологических препаратов, являющихся в данный момент преимущественно импортными.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Научная новизна заключается в том, что впервые был проведен комплексный анализ фармацевтического рынка гинекологических препаратов в целях оценки степени его импортозависимости с предложением к внедрению организационно-управленческих решений, позволяющих вывести фармацевтический рынок гинекологических препаратов на независимый от импорта уровень.

МЕТОДИКА

Исследование базировалось на данных аудита розничных продаж и госпитальных закупок, а также аудита льготного лекарственного обеспечения в сегменте российского фармацевтического рынка, включающем препараты для лечения гинекологических заболеваний,

в 2012-2021 гг., предоставленных исследовательской компанией DSM Group. Для оценки степени импортозависимости и динамики ее изменения на российском рынке гинекологических лекарственных препаратов в и в его отдельных сегментах определялось процентное соотношение между отечественными и импортными лекарствами с годовой периодичностью.

Рассматривая соотношение объемов продаж отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов целом на российском фармацевтическом рынке, необходимо отметить критическое преобладание препаратов зарубежного производства, о чем свидетельствуют доли продаж отечественных лекарств, не превышающие 8,25% в денежном выражении и 17,5% в натуральном за период 2012-2021 гг. Существенное различие соотношений в денежном и натуральном выражениях обусловлено ценами на импортные препараты, которые значительно превосходят отечественные (в 2,4 раза) [4]. Тем не менее, следует отметить в целом положительную динамику прироста доли отечественных препаратов гинекологического сегмента за последние годы, которая с 2012 по 2021 гг. увеличилась с 6,03% до 8,25% в стоимостном выражении и с 12,78 до 17,33 в натуральном выражении. Однако данные положительные изменения являются незначительными, и российский рынок гинекологических лекарственных препаратов по-прежнему остается крайне импортозависимым.

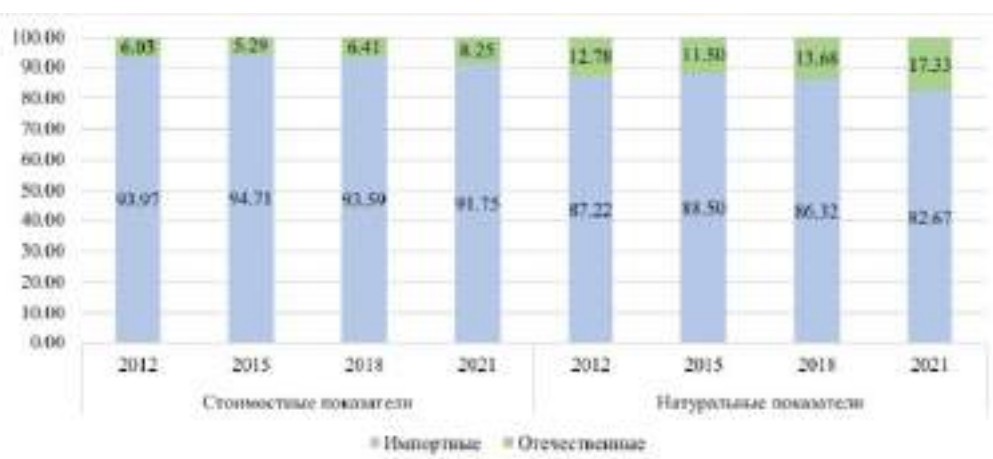


Рисунок 1 — Динамика изменения соотношения объемов продаж отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке в денежном и натуральном выражении в 2012-2021 годах, %

Анализ динамики соотношений объемов продаж в различных группах АТХ- классификации гинекологического сегмента позволил выявить самые импортозависимые подгруппы препаратов, среди которых наиболее явными являются подгруппы G03A — Гормональные контрацептивы для системного применения, G03B — Андрогены, G03F -

Прогестагены в комбинации с эстрогенами и G03H — Антиандрогены. Практически во всех данных подгруппах импорт составляет 100%. В целом во всей подгруппе G03 (Половые гормоны и модуляторы половой системы) наблюдается катастрофическая дефектура отечественных лекарств. Однако необходимо отметить, что в направлении гормонального импортозамещения идет активная работа со стороны завода «Фармасинтез-Тюмень», который является единственным в России заводом, полностью специализирующемся на выпуске гормональных лекарственных препаратов. На данный момент в портфеле компании находится порядка 27 торговых наименований гормональных препаратов, более 10 находится в процессе регистрации и разработки [5]. Наиболее положительная динамика замещения импортных препаратов отечественными наблюдается в подгруппе G02A (Утеротоники), доля продаж российских препаратов данного вида возросла практически на 52% в стоимостном выражении и на 27,88% — в натуральном выражении.

ЛУЧШИЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ ПО СОЗДАНИЮ УСЛОВИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОДДЕРЖКИ МОЛОДЫХ
УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Таблица 1 — Динамика изменения соотношения объемов продаж отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов в разных подгруппах АТХ-классификации на российском фармацевтическом рынке в денежном (в натуральном) выражении в 2012-2021 годах, %

Подгруппа АТХ- классификации	Отнесение гинекологических препаратов к отечественным или импортным	2012	2015	2018	2021
G01A (Антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний (исключая комбинации с кортикостероидами))	Отечественные	28,25 (35,89)	22,85 (34,40)	29,19 (42,25)	33,05 (49,33)
	Импортные	71,75 (64,11)	77,15 (65,60)	70,81 (57,75)	66,95 (50,77)
G01B (Антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний в комбинации с кортикостероидами)	Отечественные	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	7,69 (7,55)	15,80 (15,41)
	Импортные	100,00 (100,00)	100,00 (100,00)	92,31 (92,45)	84,20 (84,59)
G02A (Утеротоники)	Отечественные	5,62 (7,71)	15,00 (17,54)	50,48 (46,48)	57,57 (35,59)
	Импортные	94,38 (92,29)	85,00 (82,46)	49,52 (53,52)	42,43 (64,41)
G02B (Контрацептивы для местного применения)	Отечественные	2,78 (8,13)	2,69 (8,91)	1,47 (3,82)	1,36 (4,68)
	Импортные	97,22 (91,87)	97,31 (91,09)	98,53 (96,18)	98,64 (95,32)
G02C (Прочие препараты для лечения гинекологических заболеваний)	Отечественные	22,33 (35,47)	14,34 (22,99)	17,26 (23,26)	20,09 (25,31)
	Импортные	77,67 (64,53)	85,66 (77,01)	82,74 (76,74)	79,91 (74,69)
G03A (Гормональные контрацептивы для системного применения)	Отечественные	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
	Импортные	100,00 (100,00)	100,00 (100,00)	100,00 (100,00)	100,00 (100,00)
G03B (Андрогены)	Отечественные	5,05 (10,81)	0,00 (0,05)	0,01 (0,04)	0,00 (0,01)
	Импортные	94,95 (89,19)	100,00 (99,95)	99,99 (99,96)	100,00 (99,99)
G03C (Эстрогены)	Отечественные	1,71 (1,92)	0,74 (2,15)	1,56 (2,18)	0,12 (0,25)
	Импортные	98,29 (98,08)	99,26 (97,85)	98,44 (97,82)	99,88 (99,75)
G03D (Прогестагены)	Отечественные	1,11 (1,95)	2,08 (2,53)	1,34 (1,70)	4,78 (2,33)
	Импортные	98,89 (98,05)	97,92 (97,47)	98,66 (98,30)	95,22 (97,67)

Подгруппа АТХ- классификации	Отнесение гинекологических препаратов к отечественным или импортным	2012	2015	2018	2021
G03F (Прогестагены в комбинации с эстрогенами)	Отечественные	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
	Импортные	100,00 (100,00)	100,00 (100,00)	100,00 (100,00)	100,00 (100,00)
G03G (Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции)	Отечественные	5,99 (20,83)	5,83 (18,62)	7,29 (20,67)	8,85 (18,15)
	Импортные	94,01 (79,17)	94,17 (81,38)	92,71 (79,33)	91,15 (81,85)
G03H (Антиандрогены)	Отечественные	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
	Импортные	100,00 (100,00)	100,00 (100,00)	100,00 (100,00)	100,00 (100,00)
G03X (Прочие половые гормоны и модуляторы половой системы)	Отечественные	62,09 (60,70)	29,57 (55,58)	42,58 (60,57)	47,18 (72,22)
	Импортные	37,91 (39,30)	70,43 (44,42)	57,42 (39,43)	52,82 (27,78)

Рассматривая динамику изменения соотношений отечественных и импортных препаратов Перечня ЖНВЛП, можно отметить незначительный прирост доли российских лекарств как в стоимостном, так и в натуральном выражении на протяжении последних 7 лет. Однако доля продаж отечественных препаратов все еще невелика, на 2021 год в стоимостных и натуральных показателях соответственно она составила 11,2% и 25,1%. Такая структура продаж в случае обострения геополитической ситуации скажется на доступности и обеспеченности населения жизненно необходимыми препаратами.



Рисунок 2 — Динамика изменения соотношения объемов продаж отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов, включенных в Перечень ЖНВЛП, на российском фармацевтическом рынке в денежном и натуральном выражениях в 2012-2021 годах, %

В структуре продаж затраты на реализацию программ льготного лекарственного обеспечения составляют всего 0,07% от совокупных продаж гинекологических лекарственных препаратов, что говорит о критической нехватке дополнительных программ поддержки гинекологических больных с учетом ежегодно растущей заболеваемости. Соотношение объ-

емов продаж импортных и отечественных препаратов, реализуемых по программам ЛЛО, за исследуемый период имеет волнообразный характер. До 2015 года долевые объемы продаж росли, однако затем произошел небольшой спад как в денежном, так и в натуральном выражении с 9,14% до 8,65% и с 30,90% до 25,33% соответственно. Однако к 2021 году соответствующие показатели возросли до 20,08% и 37,71% соответственно. Таким образом, наблюдается положительная тенденция роста долевых затрат на отечественные препараты, реализуемые по программам ЛЛО.



Рисунок 3 — Динамика изменения соотношения объемов продаж отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов, реализуемых по программам ЛЛО на российском фармацевтическом рынке в денежном и натуральном выражениях в 2012-2021 годах, %

Госпитальный сегмент в меньшей степени характеризуется импортозависимостью, в 2021 году долевые показатели продаж отечественных препаратов составили 15,45% и 29,58% в деньгах и в упаковках соответственно. Во многом хоть и незначительное, но увеличение доли продаж отечественных препаратов обусловлено введенным в конце 2015 года правилом «третий лишний», согласно которому отечественные производители и производители стран ЕАЭС имеют преимущество перед зарубежными при участии в госзакупках. Но несмотря на данное преимущество, динамика изменения долей импортных и отечественных препаратов носит изменчивый характер, а доля импорта все еще очень велика.

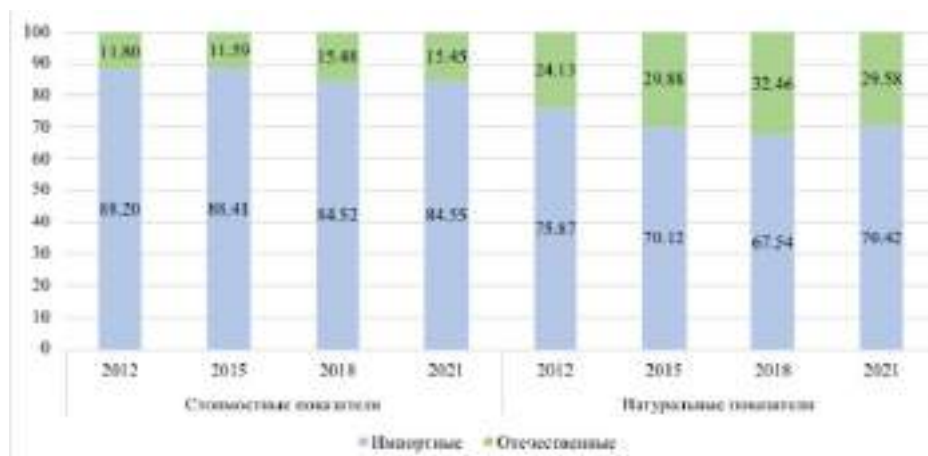


Рисунок 4 — Динамика изменения соотношения объемов продаж отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов, реализуемых в госпитальном сегменте российского фармацевтического рынка в денежном и натуральном выражениях в 2012-2021 годах, %

Наибольшую долю рынка гинекологических лекарственных препаратов занимает розничный сегмент, в 2021 году его объемы продаж составили 103922,7 млн.руб. в денежном выражении и 127269 тыс. уп. — в натуральном, что составляет 77,6% и 70,6% соответственно от общего объема рынка гинекологического сегмента лекарственных препаратов. Рассматривая динамику изменения долевых продаж розничного сегмента, необходимо отметить положительную тенденцию, с 2015 года произошло увеличение доли продаж отечественных препаратов с 6,53% до 9,33% в стоимостных показателях и с 15,61% до 22,06% в натуральных. Однако данные значения все еще характеризуют розничный сегмент гинекологического рынка как в высокой степени импортозависимый



Рисунок 5 — Динамика изменения соотношения объемов продаж отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов, реализуемых в розничном сегменте российского фармацевтического рынка в денежном и натуральном выражениях в 2012-2021 годах, %

На следующем этапе исследования были проанализированы структурные изменения в потреблении гинекологических препаратов на российском фармацевтическом рынке гинекологических препаратов в целом и в его отдельных сегментах. В результате этого анализа можно отметить практически полное отсутствие изменений в структуре потребления на всем рынке гинекологических препаратов как в денежном, так и в натуральном выражениях, а также в группах препаратов, относящихся к жизненно необходимым. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в группах препаратов, реализуемых по программам ЛЛЮ, а в госпитальном и розничном сегментах степень интенсивности структурных изменений соответствует низкому уровню.

Таблица 2 — Структурные изменения в потреблении отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов в различных группах за период 2012-2021 гг.

Группа гинекологических ЛП	Определение индекса Рябцева	Значение индекса Рябцева	Степень интенсивности структурных изменений
Все	В денежном выражении	0,017	Практически отсутствуют
	В натуральном выражении	0,007	Практически отсутствуют

ЛУЧШИЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ ПО СОЗДАНИЮ УСЛОВИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОДДЕРЖКИ МОЛОДЫХ
УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Группа гинекологических ЛП	Определение индекса Рябцева	Значение индекса Рябцева	Степень интенсивности структурных изменений
Перечень ЖНВЛП ЛЛО Госпитальный сегмент Розничный сегмент	В денежном выражении	0,011	Практически отсутствуют
	В натуральном выражении	0,017	Практически отсутствуют
	В денежном выражении	0,166	Средний уровень
	В натуральном выражении	0,162	Средний уровень
	В денежном выражении	0,042	Низкий уровень
	В натуральном выражении	0,065	Низкий уровень
	В денежном выражении	0,128	Низкий уровень
	В натуральном выражении	0,034	Низкий уровень

Что касается структурных изменений в отдельных группах АТХ-классификации гинекологических препаратов, то для группы G01 характерны низкий и средний уровни изменений, в группе G02 структурные изменения носят наиболее значимый характер, особенно это заметно по подгруппе G02A, в которой в соответствии со шкалой оценки интенсивности структурных изменений они характеризуются высоким уровнем в денежном выражении и значительным уровнем — в натуральном. В группе G03 в отдельных подгруппах значения индекса Рябцева колеблются от 0 до 0,182, однако в среднем по группе они практически отсутствуют.

Таблица 3 — Структурные изменения в потреблении отечественных и импортных гинекологических лекарственных препаратов в различных группах АТХ- классификации за период 2012-2021 гг.

Подгруппа АТХ-классификации гинекологических ЛП	Определение индекса Рябцева	Значение индекса Рябцева	Степень интенсивности структурных изменений
G01A	В денежном выражении	0,057	Низкий уровень
	В натуральном выражении	0,164	Средний уровень
G01B	В денежном выражении	0,180	Средний уровень
	В натуральном выражении	0,175	Средний уровень
G02A	В денежном выражении	0,623	Высокий уровень
	В натуральном выражении	0,327	Значительный уровень
G02B	В денежном выражении	0,016	Практически отсутствуют
	В натуральном выражении	0,039	Низкий уровень
G02C	В денежном выражении	0,026	Практически отсутствуют
	В натуральном выражении	0,122	Низкий уровень

Подгруппа АТХ-классификации гинекологических ЛП	Определение индекса Рябцева	Значение индекса Рябцева	Степень интенсивности структурных изменений
G03A	В денежном выражении	0	Отсутствуют
	В натуральном выражении	0	Отсутствуют
G03B G03C G03D G03F G03G G03H G03X	В денежном выражении	0,013	Практически отсутствуют
	В натуральном выражении	0,061	Низкий уровень
	В денежном выражении	0,030	Практически отсутствуют
	В натуральном выражении	0,019	Практически отсутствуют
	В денежном выражении	0,041	Низкий уровень
	В натуральном выражении	0,004	Практически отсутствуют
	В денежном выражении	0	Отсутствуют
	В натуральном выражении	0	Отсутствуют
	В денежном выражении	0,032	Низкий уровень
	В натуральном выражении	0,031	Низкий уровень
	В денежном выражении	0	Отсутствуют
	В натуральном выражении	0	Отсутствуют
	В денежном выражении	0,182	Средний уровень
	В натуральном выражении	0,139	Низкий уровень

На следующем этапе исследования были определены гинекологические лекарственные препараты и производящие их компании, лидирующие по объемам продаж на российском фармацевтическом рынке.

Среди 10 гинекологических препаратов, лидирующих по объемам продаж в денежном выражении в 2021 году в различных сегментах гинекологического рынка, практически отсутствуют российские, первые места занимают препараты стран Евросоюза и США (Таблица 4). Наибольшими продажами на всем гинекологическом рынке характеризуются гормональные препараты Дюфастон, Джес плюс и Клайра американского и немецкого происхождения с объемами продаж 6252,8 млн.руб., 5965,8 млн.руб. и 5686,4 млн.руб. соответственно. В госпитальном сегменте наибольшие продажи характерны для препаратов Гонал-Ф, Менопур и Перговерис, объемы продаж которых в 2021 году составили 938 млн.руб., 442, 2 млн.руб. и 438 млн.руб. соответственно. Важно отметить, что среди ТОП-10 препаратов госпитального сегмента 7 и 9 место заняли российские Мифепристон и Миропристон. В сегменте гинекологических препаратов, реализуемых по программам федерального льготного обеспечения, лидирующими по объемам продаж в денежном выражении являются Ципротерон-Тева, Омнадрен и Андрогель. Российские препараты Гонадотропин хорионический и Экофуцин заняли 7 и 10 места соответственно. В сегменте регионального льготного обеспечения Данол, российский препарат Каберголин, относящийся к ингибиторам пролактина и Ципротерон-Тева. Среди препаратов, относящихся к жизненно необходимым, лидерами по объемам продаж в 2021 году стали Дюфастон, Фемостон 2 и Гонал-Ф.

Среди лидеров продаж гинекологических препаратов в натуральном выражении также преобладают зарубежные, однако лидирующих препаратов отечественных производителей заметно больше. Рассматривая 10 препаратов-лидеров по объемам реализации в натуральных показателях на всем рынке гинекологических препаратов, необходимо отметить, что 6 место занял российский Фуразолидон с объемами продаж 5781,9 тыс.уп. В госпитальном сегменте в десятку лидеров вошли целых 4 российских гинекологических препарата, среди которых Миролот, Мифепристон, Хлоргексидин и Фуразолидона с объемами реализа-

ции 364,3 млн. уп., 302,8 млн. уп., 239,9 млн.уп. и 234,3 млн. уп. соответственно. Среди российских препаратов, реализуемых по программам федеральной льготы в натуральном выражении, 4 и 8 места заняли Гонадотропин хорионический и Экофуцин. В сегменте регионального льготного обеспечения российскими препаратами с наибольшими объемами продаж в натуральном выражении стали Каберголин, Берголак и Нифурател-С3. Среди жизненно необходимых отечественных препаратов можно выделить Гексикон (3063,7 млн.уп.), Фуразолидон (2735 млн.уп.) и Клотримазол (2589,1 млн.уп.), занимающие 5,6 и 7 места соответственно.

Как отмечалось ранее, на рынке гинекологических препаратов наибольшими объемами продаж характеризуются зарубежные препараты, однако, учитывая сложившуюся в текущем 2022 году геополитическую ситуацию, можно спрогнозировать изменение данной тенденции. Ввиду того, что ряд крупных игроков Big pharma ограничили свою работу в России, многие компании заявили о приостановке инвестиций в промоцию и отказе в проведении клинических испытаний на территории РФ, а некоторые зарубежные производители приняли решение об остановке экспорта в Россию лекарств, не относящихся к Перечню ЖНВЛП, обеспеченность населения, в том числе гинекологическими препаратами, находится под угрозой. Выходом из текущей ситуации может послужить активная политика поддержки отечественных производителей лекарственных препаратов со стороны государства.

Рассматривая компании, занимающие лидирующие позиции по объемам реализации гинекологических препаратов в денежном выражении, можно наблюдать схожую тенденцию. Во всех сегментах гинекологического рынка преобладают зарубежные производители. В ТОП-3 компании на всем рынке гинекологии по объемам продаж в стоимостных показателях вошли Bayer Ag (Германия), Gedeon Richter Plc (Венгрия) и Abbott Laboratories (США) с объемами реализации 32574,35 млн.руб., 24309,20 млн.руб. и 15121,78 млн.руб. соответственно. Российская компания Нижфарм заняла 8 место с объемами продаж 3332,23 млн.руб. в 2021 году. Нижфарм также занял 7 место в госпитальном сегменте гинекологического рынка, а на 8 месте данного сегмента оказалась российская компания Изварино Фарма. В сегменте федерального льготного обеспечения лидерами среди российских компаний по объемам продаж в натуральных показателях стали Московский эндокринный завод и АВВА РУС. В сегменте регионального льготного обеспечения 3 и 4 место принадлежит Обнинской химико-фармацевтической компании Верофарму. И в сегменте жизненно необходимых препаратов 7 место также возглавил российский Нижфарм. Необходимо отметить, что зарубежные компании Bayer Ag, Gedeon Richter Plc и Abbott Laboratories являются абсолютными лидерами продаж, так как и по объемам реализации в натуральных показателях они заняли первые 3 позиции. 7 и 8 место в данном рейтинге принадлежат российским компаниям Нижфарм и Авексима с объемами продаж 6433,50 тыс.уп. и 6375,78 тыс.уп. В госпитальном сегменте среди ТОП-10 компаний можно выделить российские Нижфарм, Фарм-проект и Изварино Фарма. Среди российских компаний, лидирующих по объемам продаж в натуральном выражении по программам ЛЛЮ в 2021 году, можно выделить Московский эндокринный завод, компанию АВВА РУС, Обнинскую химико-фармацевтическую компанию, Верофарм и Северную Звезду. Лидерами по объемам продаж в сегменте препаратов Перечня ЖНВЛП стали Нижфарм, Авексима и Озон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования можно выявить острую необходимость внедрения серьезных корректировок в систему поддержки отечественных производителей лекарственных препаратов и выработки организационно-управленческих решений, на-

правленных на развитие отечественного производства. В перечень таких решений можно включить: обеспечение развития государственно-частного партнерства, предоставление возможности фармацевтическим компаниям получать долгосрочные кредиты на льготных условиях, субсидирование разработок новых лекарственных средств, обеспечение доступности получения земельных участков под строительство новых производств, внедрение механизмов предоплаты закупаемой продукции для поставщиков с большим опытом поставок и репутацией надежных партнеров в исполнении государственных контрактов, создание условий для гарантированного долгосрочного спроса на отечественные лекарства за счет заключения офсетных контрактов с фармацевтическими производителями, а также снижение налоговой нагрузки и применение упрощенных процедур администрирования [6,7,8,9]. Также стратегически важным является направление развития производств гинекологических препаратов по принципу полного цикла. Так как на данном этапе практически 90% субстанций ввозятся из-за рубежа, то увеличение масштабов производства российских препаратов будет включать в себя рост доли импорта фармсубстанций.

Реализация разработанных организационно-управленческих решений может привести к стимулированию производства гинекологических препаратов в России, что должно в кратчайшие сроки позволить увеличить долю отечественных гинекологических препаратов и изменить ситуацию, которая в настоящий момент является критической.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Кнутарева А.С. Анализ российского фармацевтического рынка антисептических и противомикробных препаратов для лечения гинекологических заболеваний // Молодая фармация — потенциал будущего: Материалы XII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием. — Санкт-Петербург: СПХФУ, 2022. — С.1101-1104.
2. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Колтунов И.Е., Короткова С.А., Полякова Е.И., Геворгян А.П., Пахомова П.И. Анализ гинекологической заболеваемости девочек и девушек в Москве // Проблемы репродукции. — 2017. — №6. — С. 60-65.
3. Указ Президента Российской Федерации от 21.07.2020 N 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года»
4. Орлов, А.С. Индексный анализ ценовых изменений на российском рынке гинекологических лекарственных препаратов / А.С. Орлов, В.В. Угольников, А.С. Кнутарева // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». — 2022. — Т. 24, № 7. — С. 112116.
5. «Фармасинтез» представил инновационную линейку гормональных препаратов для женщин. 17.06.22. URL: https://www.vedomosti.ru/press_releases/2021/10/01/farmasintez-predstavil-innovatsionnuyu-lineiku-gormonalnih-preparatov-dlya-zhenschin.
6. Петров А.М., Комарова А.В. Стратегия импортозамещения как фактор повышения конкурентоспособности фармацевтических компаний // Российский внешнеэкономический вестник. — 2016. — № 4. — С. 51-62.
6. Репринцева Е.В. Импортозависимость фармацевтического рынка РФ как угроза лекарственной безопасности // Азимут научных исследований: экономика и управление. — 2020. — Т.9. № 1(30). — С. 293-294.
7. Лекарственное импортозамещение: как Москва поддержит фармотрасль. 16.06.22. URL: <https://www.rbc.ru/society/23/03/2022/623a02c99a7947f58e80a69f>
8. Середавина Я.И., Герасимов К.Б. Анализ программы импортозамещения на российском фармацевтическом рынке // Основы экономики, управления и права. — 2020. — № 5 (24). — С. 41-44

ОРГАНИЗАЦИЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ И УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПО ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ КАК ВАЖНЫЙ ЭТАП ПАТРИОТИЧЕСКОГО ВОСПИТАНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТОВ

Организация: ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Проектная команда: Онищенко К.М.¹, Пешиков О.В.²

1. Студент

2. Доцент, кандидат медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ

Каждая эпоха развития человечества имеет свое лицо, отраженное в зеркале врачебного искусства [8]. Болезни всегда были постоянным спутником человека, и испокон веков люди помогали друг другу. Те, кто обладали нужными знаниями и навыками, лечили своих близких, друзей, соседей. С древних времен люди верили в то, что возникновение болезней имеет мистическую силу, а действия, которые они предпринимали для их устранения, были связаны с элементами религиозных воззрений. Следовательно, и методы врачевания представляли собой проведение магических ритуалов в сочетании с приемом лечебных трав. Но стоит отметить, что наши предки не могли с точностью знать, правда ли больному помогает лечение или ему просто повезло. Поэтому ко всему приходилось подходить методом проб и ошибок, отбирая в процессе то, что казалось наиболее эффективным. А знания, основанные на практическом опыте, передавали из поколения в поколение, записывая их в травниках и лечебниках [13]. Люди продолжали познавать себя, знания накапливались и расширялись, а навыки врачевания совершенствовались. Медицина никогда не стояла на месте, развитие ее неразрывно связано с развитием общества и человеческой деятельности [4]. Постепенно помощь людям переросла в профессию врача, про которую так истинно говорил русский писатель Антон Павлович Чехов: «Профессия врача — это подвиг, она требует самоотвержения, чистоты души и чистоты помыслов. Надо быть ясным умственно, чистым нравственно и опрятным физически».

В настоящее время медицинская практика изменилась перед лицом быстрых достижений науки. Из года в год в медицине появляются новые методы профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний, совершенствуется медицинское оборудование, происходят выдающиеся открытия, имена наших соотечественников вписываются в историю науки золотыми буквами. Ориентированная на сохранение и укрепление здоровья человека, в современных условиях медицина становится наукой, концентрирующей в себе достижения биологии и физики, химии и информатики, психологии и педагогики, философии и искусства [8]. С наиболее общими вопросами развития медицинской науки будущие врачи знакомятся, приступая к изучению предмета «История медицины», что помогает проследить за долгим, сложным путем ее становления. Среди других дисциплин «История медицины» занимает особое место в современной системе образования. Но занимаясь непосредственным обучением, недостаточное внимание уделяется изучению данного предмета. Мало кто осознает, что историческое знание является неоспоримой основой для понимания выбранной специализации. Ведь именно знания о прошлом профессии воспитывают гордость за выбранный путь и уважение к специальности.

«Гордиться славою своих предков не только можно, но и должно, не уважать оной есть постыдное малодушие, есть первый признак дикости и безнравственности», — слова, принадлежащие великому русскому поэту Александру Сергеевичу Пушкину. Слава и пример прежних поколений являются поводом для почитания потомками их истории, неиссякаемым источником духовных и нравственных сил. Пример тех, кто составляет гордость и славу медицины, указывает дорогу, по которой необходимо идти человеку, чтобы стать настоящим врачом. Без колоссального, многовекового опыта врачей прошлых лет, зачастую приводящего к значимым историческим событиям, не было бы достижений современной медицины. Мы можем обернуться назад и увидеть последствия выдающихся открытий, внедрения различных медицинских технологий и изобретений, которые подарили жизнь миллионам людей, проследить за историей хирургии от момента проведения самой первой операции под эфирным наркозом до появления в настоящее время робот-ассистированных операций, которые заменяют прямое воздействие рук хирурга на ткани и органы, минимально травмируют их, а также повышают маневренность движений [5]. Данные знания дают возможность поставить опыт прошлых лет на службу настоящему. Они доказывают, что невозможно состоять врачу, если он не будет постоянно учиться, в том числе и у прошлого. Это подтверждают слова президента Российской Федерации Владимира Владимировича Путина: «Впечатление о том, что можно рассчитывать на счастливое будущее, не зная истории своей страны, — заблуждение».

Есть ученые, которые стали известны всему миру, сделав лишь одно выдающееся открытие. А есть те, кого знает не каждый, но они также внесли огромный вклад в развитие медицины. Эти люди имеют одно общее сходство — им удалось изменить наш мир к лучшему, без их достижений человечество бы еще очень долго топталось на одном месте. Многие из них и не думали о том, что их имена войдут в историю и будут жить вечно, если воспоминания о них будут передаваться из поколения в поколение. Данная проблема очень актуальна в наши дни, ведь сколько еще среди нас простых, ничем, казалось бы, непримечательных людей, чьи невероятные истории практически никому неизвестны. Поэтому всем, но в особенности врачам, важно научиться хранить память и об истории возникновения и становления своей специальности, и об известных ученых, и о своих земляках, внесших неоценимый вклад в общее дело для здоровья людей, о которых мало кто знает.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Популяризация знаний у студентов по истории медицины, в том числе истории хирургии, путем регулярного проведения научно-практических и учебнометодических конференций, направленных на изучение развития истории медицины, хирургии, фундаментальных наук.

ЗАДАЧИ

Привлечение сотрудников высших учебных заведений и формирование организационного комитета по подготовке и проведению данных конференций, присоединение сотрудников других ВУЗов к участию в качестве соорганизаторов, создание официального сайта конференции с подробным описанием условий проведения конференции, печать бумажных сборников или журналов конференции с целью популяризации представленных докладов при наличии финансирования, при возможности — оформление гранта на развитие данных конференций и формирование призов.

ФОРМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

К участию в совместной организации и проведении научно-практических и учебно-методических конференций по истории медицины, в том числе истории хирургии, организуемых кафедрой анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, привлечены смежные кафедры университета и медицинские университеты страны и зарубежья. Получена договоренность с советом молодых ученых и специалистов Челябинской области для публикации работ в электронном журнале «Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области», с редакционной коллегией электронного журнала «Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии», в социальных сетях созданы официальные страницы конференций с размещением необходимой информации о планируемых мероприятиях.

В истории медицины, в том числе и в истории хирургии, отмечено множество знаменательных и памятных событий. Они связаны с юбилеями успешно проведенных операций, а также жизнью и деятельностью врачей-хирургов, оставивших значительный научный и практический след в медицине [2]. О них очень важно знать врачам хирургической специальности для того, чтобы расширить границы накопленных знаний и вдохновиться новыми идеями, а также, чтобы избежать множества ошибок, совершенных предыдущими поколениями в силу отсутствия необходимых технологий. И начать знакомство с данными событиями следует как можно раньше, будучи студентом младших курсов. Но программы основного образования акцентируют много внимания на изучении выдающихся личностей прошлых лет и их достижений, о которых знает каждый, и в то же время совсем не освещают информацию о тех врачах, которые живут или жили рядом с нами и творили свою историю совсем недавно. В этом и заключается возросшая необходимость в проведении научно-практических конференций, направленных на изучение истории медицины, благодаря которым у студентов возникает интерес не только к этапам становления своей специальности, но и к исследовательской деятельности.

В этом году состоялось одно из таких мероприятий: была проведена всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «История хирургии в 2022 году: события и лица», ставшая уже традиционной. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России) впервые принял участие в данной конференции в 2016 году, когда она проводилась в Приволжском федеральном округе, в Оренбурге, а организатором стал медицинский университет, расположенный в этом городе — федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России). С годами география проведения конференции расширялась, и теперь в ней одновременно участвуют студенты, молодые ученые, преподаватели, а также ученики школ из Челябинска, Оренбурга, Москвы, Смоленска, Волгограда, Запорожья (Украина), Николаева (Украина), Актобе (Казахстан). Ежегодно организуется несколько секций, на которых во время представления докладов обсуждаются важные даты в истории хирургической службы: это и юбилеи с момента проведения уникальных операций, создания отдельных анатомических трудов и открытия новых технологий, и, конечно же, юбилеи тех, кто собственными руками восстанавливает равновесие в организме человека — врачей-хирургов. На основании данных таблицы 1 можно увидеть, что на секции, посвященной жизни и деятельности врачей хирургического профиля, боль-

шая часть докладов про известных отечественных и зарубежных специалистов, при этом нередко выбранные темы совпадают. Большинство участников рассказывает про Николая Ивановича Пирогова — основоположника военно-полевой хирургии, основателя русской школы анестезии, Николая Васильевича Склифосовского — разработавшего многие вопросы хирургического лечения различных заболеваний и продолжавшего анатомо-физиологическое направление

Н.И. Пирогова в хирургии, Владимира Петровича Филатова — успешно пересадившего роговицу трупного глаза, сохраненного на холоде, живому человеку. Зарубежные врачи, которым чаще всего посвящены доклады — Эмиль Теодор Кохер — швейцарский хирург, предложивший ряд новых хирургических инструментов, получивший Нобелевскую премию по физиологии и медицине за работы в области физиологии, патологии и хирургии щитовидной железы, Христиан Альберт Теодор Бильрот — немецкий хирург, учитель Т. Кохера, основоположник абдоминальной хирургии, Джозеф Листер — английский хирург, создатель антисептического метода проведения операций и лечения ран [7]. И лишь малый процент людей более углубленно изучает историю хирургической службы и посвящает доклады врачам-землякам, которыми он гордится и хочет, чтоб об их судьбе узнало как можно больше людей.

Так, например, в 2021 году слушатели конференции узнали о новых именах тех, кто всю свою жизнь отдал помощи людям. Владимир Васильевич Малюга — заведовал кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России с 1976 по 2007 год. Владимир Васильевич впервые в городе внедрил в практику методы рентгеноурологических исследований у детей, диагностику пороков развития, с его участием проведены первые пластические операции при аномалиях развития мочевыводящих путей. Начало в становлении детской урологической службы в Оренбурге справедливо связано с именем В.В. Малюги [11]. Клавдия Ивановна Волынская (Петрова) — после окончания Челябинского медицинского института (в настоящее время — ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России) в 1949 году приехала работать врачом-хирургом в районную больницу села Уйское (Уйский муниципальный район Челябинской области), когда у медицинского учреждения еще не было хирургического отделения. В мае 1950 года К.И. Волынская провела первую в районе операцию — аппендэктомия. Клавдию Ивановну по праву можно считать основателем хирургической службы Уйской районной больницы, ведь после ее приезда тех больных, которым требовалась медицинская помощь, перестали возить в Миасс, Пласт и другие города, их со всего района отправляли именно к хирургу Волынской [10]. Анатолий Георгиевич Коневский — заведовал кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России) с 1963 по 1988 год. Человек-легенда, будучи совсем молодым специалистом, рассказал про уникальную методику по бесшовному соединению кровеносных сосудов с применением манжетки из декальцинированной костной ткани, что вызвало восхищение у передового сосудистого хирурга XX века — Майкла Эллиса Дебейки.

Воспользовавшись именно этим методом, Анатолий Георгиевич в 1964 году повторил эксперимент Владимира Петровича Демихова, одного из основоположников советской трансплантологии, и пересадил голову щенка на шею взрослой собаки вместе с передними лапами. Операция заняла не более семи минут. Опыт В.П. Демихова был успешно повторен. Еще одним гениальным изобретением стал аппарат для телеметрической передачи ЭКГ с использованием каналов телефонной связи на большие расстояния. За первый год работы было передано пятнадцать тысяч кардиограмм, двум тысячам человек, у которых

ЛУЧШИЕ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ ПО СОЗДАНИЮ УСЛОВИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОДДЕРЖКИ МОЛОДЫХ
УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

они были сняты, потребовалась профессиональная кардиологическая помощь. Сложно представить, сколько жизней сохранило изобретение А.Г. Коневского [16]. Сурен Аванесович Касумьян — заведовал кафедрой факультетской хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России), где проработал до конца жизни. С.А. Касумьян стал инициатором создания отделений лапароскопической хирургии и гипербарической оксигенации в Смоленске. Под его руководством впервые в городе была проведена лапароскопическая холецистэктомия, правосторонняя гемигепатэктомия при раке печени, панкреатодуоденальная резекция [3]. Сурен Аванесович обладал четырнадцатью патентами на изобретения, одним из которых является веерообразный лапаролифт, использование которого позволило расширить показания к выполнению эндовидеохирургических операций у пациентов, имеющих противопоказания к пневмоперитонеуму, а также улучшить результаты их лечения [9].

Таблица 1. Конференция «История хирургии в ... году: события и лица»

Год проведения	Организаторы	Число студентов, принявших участие	Количество докладов			
			все-го	о местных хирургах	об отечественных хирургах	о зарубежных хирургах
2016	ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России	57	49	7	35	-
2017	ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России	29	25	-	15	6
2018	ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России	89	90	4	50	18
2019	ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России	103	102	-	44	34
2020	ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России	101	91	2	32	21
2021	ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России	99	78	7	35	6
2022	ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России					

«Пироговские чтения» (табл. 2) — одно из важнейших событий в жизни ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Данная конференция проводится в университете с 2011 года и каждый раз собирает в Челябинске студентов, преподавателей, молодых ученых, врачей различных специальностей для того, чтобы сохранить уникальное наследие отца русской хирургии — Николая Ивановича Пирогова. Она объединяет участников из разных уголков «Историческое наследие Н.И. Пирогова», «Педагогическое наследие Н.И. Пирогова», «Современные аспекты анатомии и патологической анатомии», «Военно-полевая хирургия: вчера, сегодня, завтра», «Актуальные проблемы клинической хирургии», «Инновации в оперативной технике», с 2016 года добавилась и секция «Хирургия в лицах», на которой докладчики рассказывают о тех, кто имеет за своими плечами не менее уникальный хирургический опыт, чем Н.И. Пирогов. Валерий Васильевич Ходаков — заведовал кафедрой общей хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России) с 1989 по 2018 год. Валерий Васильевич был одним из первых в СССР, кто практиковал лапароскопические операции при заболеваниях органов желудочнокишечного тракта. Под руководством В.В. Ходакова были разработаны и внедрены в клиническую практику щадящие методы оперирования больных с перфоративной язвой двенадцатиперстной кишки и желудка, с опухолями панкреатодуоденальной зоны, при этом наблюдалось снижение количества послеоперационных осложнений и улучшение качества земного шара. С 2011 года на конференции были организованы следующие секции: жизни у оперированных пациентов [6]. Развитие сердечно-сосудистой хирургии на Южном Урале неразрывно связано с Юрием Ивановичем Малышевым, Анатолием Александровичем Фокиным, уникальными хирургами, учителями с большой буквы, которые логикой своих рассуждений и действий покоряли коллег и рождали стремление к совместному творчеству. Ю.И. Малышев заведовал кафедрой госпитальной хирургии Челябинского медицинского института с 1973 по 1991 год, а до 1995 года ее возглавлял А.А. Фокин. Юрий Иванович начинал свою деятельность в Челябинской областной клинической больнице №1, где застал кардиохирургию в застывшем виде. С его приездом ситуация резко изменилась, началась интенсивная отработка искусственного кровообращения в эксперименте, посещение различных ведущих клиник страны с целью освоения операций на остановленном сердце. Отделение грудной хирургии было преобразовано в кардиохирургическое. Далее оно было провозглашено межобластным кардиохирургическим центром с обязательством выполнения операций больным Челябинской и Оренбургской областей. За рекордно короткий срок подготовительная работа была завершена, с весны 1974 года в Челябинске начали выполняться операции в условиях искусственного кровообращения [15]. В свою очередь, практическая деятельность Анатолия Александровича была связана в основном с сосудистой хирургией. Он занимался вопросами хирургического лечения окклюзионных поражений сосудов, варикозной болезни, тромбоза вен и профилактики тромбоэмболии легочной артерии. Учеником выдающихся учителей стал сын Анатолия Александровича — Алексей Анатольевич Фокин. Основные направления его деятельности связаны с хирургией брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей, профилактикой тромбоэмболии легочных артерий. При Алексее Анатольевиче стала развиваться хирургия ишемической болезни сердца и нарушений сердечного ритма. Находясь в постоянном поиске новых путей развития сердечно-сосудистой хирургии, отлично понимая, что успех нужно искать на стыке специальностей, под руководством А.А. Фокина в конце прошлого века в Челябинске был создан уникальный центр онкоангиохирургии. Впервые в России в нем стали оказывать помощь онкологическим пациентам, имеющим сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. Совместная работа онкологов,

радиологов, ангиологов, сосудистых хирургов и кардиологов, новейшие технологии и сложное оборудование позволяют и на сегодняшний день продлить жизнь больным. Алексеем Анатольевичем была организована систематическая последипломная подготовка по сердечно-сосудистой хирургии на базе института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, что оказало неоценимую помощь в подготовке соответствующих специалистов федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, начавшего свою работу в Челябинске в 2010 году [14].

Таблица 2. Конференция «Пироговские чтения»

Год проведения	Организатор	Число студентов, принявших участие	Количество докладов			
			все-го	о местных хирургах	об отечественных хирургах	о зарубежных хирургах
2016	ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России	81	68	7	5	1
2018	ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России	86	80	4	13	1
2020	ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России	40	35	-	2	-

Всероссийская учебно-методическая конференция студентов и молодых ученых «Медицина и аптечное дело на Южном Урале в XIX-XXI вв.» (табл. 3) состоялась впервые в 2022 году на базе ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. В ней приняли участие студенты и ординаторы университета, а также гости — студенты федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России), федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России), ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. В рамках конференции были организованы следующие секции: «Развитие медицины на Южном Урале в XIX-XXI вв.», «Развитие здравоохранения на Южном Урале в XIX-XXI вв.», «История борьбы с эпидемиями на территории Южного Урала в XIX-XXI вв.», «Развитие медицинского образования на Южном Урале в XIX-XXI вв.», «Достижения врачей Южного Урала в XIX-XXI вв.», «Достижения врачей-хирургов Южного Урала в XIX-XXI вв.», «Достижения врачей-офтальмологов Южного Урала в XIX-XXI вв.», «Вклад сотрудников ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в развитие анатомии и патологической анатомии», «Юбилеи в хирургии». Доклады вызвали большой интерес у слушателей, но особое внимание было уделено личностям врачей-хирургов, ставших примером не только для своих родных и близких, но и для всего Южного Урала. Так, например, участники конференции узнали о Петре Михайловиче Тарасове — выдающемся организа-

торе, хирурге с широким диапазоном деятельности. Петр Михайлович с 1939 по 1945 год возглавлял Челябинский эвакуогоспиталь №1722, который размещался в четырехэтажном здании школы №12, где сейчас находится академия культуры. Госпиталь специализировался на лечении огнестрельных ран бедра и ног. Но он был ближе всех к вокзалу, поэтому сюда везли самых тяжелых, умирающих раненых, снятых с поездов, тем более что П.М. Тарасов был назначен главным хирургом всех эвакуогоспиталей Челябинска. Одновременно он руководил областной станцией переливания крови, которую сам и создал в Челябинске. В течение многих лет Петр Михайлович был заместителем председателя Челябинского научного общества хирургов. Многие хирурги Челябинска и области являются его учениками. С 1959 по 1967 год Петр Михайлович — ректор Челябинского государственного медицинского института (в настоящее время — ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России), где при нем были построены главный учебный корпус, межкафедральная научная лаборатория, спортивнооздоровительный лагерь. Без всякого сомнения можно сказать, что Петр Михайлович не только заложил фундамент здания, но и всего институтского коллектива. Воля, сила характера и удивительная способность убеждать помогли ему по-настоящему сплотить коллектив, в котором он пользовался непререкаемым авторитетом [12]. Корабельников Иван Данилович — заведовал кафедрой факультетской хирургии Челябинского медицинского института с 1944 по 1967 год, одним из первых обратил внимание на то, что у жителей Южного Урала, особенно женщин, часто встречаются заболевания щитовидной железы — гипотиреоз и гипертиреоз или зоб. Под руководством Ивана Даниловича были установлены частота случаев зоба и формы поражения щитовидной железы, так как именно он в 1951 году создал противозобную комиссию в Челябинске и руководил ею на протяжении 13 лет. Благодаря И.Д. Корабельникову в Челябинской области впервые была внедрена профилактика зоба. Результатом его деятельности стало снижение частоты поражения зобом в регионе в два раза. При участии Ивана Даниловича на базе медсанчасти Челябинского тракторного завода (в настоящее время ГАУЗ ОЗП ГКБ №8) была создана крупная хирургическая клиника, были открыты первые в Челябинске отделения торакальной хирургии и проктологии, организована анестезиологическая служба [1].

Таблица 3. Конференция «Медицина и аптечное дело на Южном Урале в XIX-XXI вв.»

Год проведения	Организатор	Число студентов, принявших участие	Количество докладов		
			всего	о местных хирургах	об отечественных хирургах
2022	ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России	74	53	8	3

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На всех конференциях докладчиками были глубоко и интересно раскрыты их темы, которые еще раз дали нам понять, что историю медицины создают многие, а знают лишь о единицах. Работы, принятые к публикации, были опубликованы в сборниках и журналах по выбору оргкомитета, благодаря чему в любой момент мы можем вернуться к прочтению материалов конференции и изучить их вновь. Не стоит забывать о том, что только в наших силах и возможностях сохранить и передать в будущее историю целых поколений. Важно

помнить о деятельности тех врачей, которые, не имея современных технологий диагностики и лечения, пережили трудные времена, сохраняя в себе свет, надежду, доброту и желание помочь другим людям, стараясь как можно больше знаний передать другим. Поэтому очень важно расширять сферу внеучебной деятельности в медицинских университетах и проводить подобные научно-практические и учебнометодические конференции, направленные на изучение истории медицины, хирургии, фундаментальных наук.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Амелина А.И. 125 лет со дня рождения Ивана Даниловича Корабельникова (1897-1991) / А.И. Амелина // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. — Т. 1, №2 (6). — С. 9-12.
2. Бугаевский К.А. Юбилеям в отечественной хирургии посвящается / К.А. Бугаевский, О.В. Пешиков, М.В. Пешикова // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. — 2021. — Т. 1, №2 (3). — С. 8-26.
3. Деревцова А.В. Профессор-хирург Сурен Аванесович Касумьян. К 80-летию со дня рождения / А.В. Деревцова, С.В. Нагорная // Материалы студенческой всероссийской конференции «История хирургии в 2021 году: события и лица». — Оренбург, 2021. — С. 4445.
4. Дроздова А.А. История медицины как показатель развития общества / А.А. Дроздова // The Newman in Foreign Policy. — 2016. — №33 (77). — С. 57-59.
5. Зиновьева Ю.Т. Исторический экскурс и современные тенденции развития абдоминальной хирургии / Ю.Т. Зиновьева, Е.А. Возисова, Н.А. Бархатова // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. — 2016. — Т. 2, №2 (13). — С. 39-41.
6. Казанцева А.В. Руки хирурга / А.В. Казанцева, Н.М. Скоромец, Н.В. Ножкина // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. — 2016. — Т. 2, №4 (15). — С. 115-118.
7. Лисицын Ю.П. История медицины: учебник / Ю.П. Лисицын. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 400 с.
8. Марчукова С.М. История медицины в современном образовании / С.М. Марчукова // Историко-биологические исследования. — 2011. — Т. 3, №1. — С. 76-88.
9. Некрасов А.Ю. Использование веерообразного лапаролифта при лапароскопической холицистэктомии у пациентов пожилого возраста / А.Ю. Некрасов, С.А. Касумьян, В.В. Зубарев и др. // Новости хирургии. — 2011. — Т. 19, №1. — С. 22-25.
10. Павлова Е.А. 95 лет со дня рождения хирурга Волынской Клавдии Ивановны / Е.А. Павлова // Материалы студенческой всероссийской конференции «История хирургии в 2021 году: события и лица». — Оренбург, 2021. — С. 105-107.
11. Плужник Ю.Е. К 80-летию Владимира Васильевича Малюги / Ю.Е. Плужник // Материалы студенческой всероссийской конференции «История хирургии в 2021 году: события и лица». — Оренбург, 2021. — С. 108-110.
12. Соловьева Е.Л. 55 лет с даты смерти врача-хирурга, организатора здравоохранения и ректора ЧМИ Петра Михайловича Тарасова / Е.Л. Соловьева // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. — 2022. — Т. 1, №2 (6). — С. 50-54.
13. Сорокина Т.С. История медицины: учебник для студентов высших медицинских учебных заведений. 9-е изд., стер. / Т.С. Сорокина. — Москва: ИЦ «Академия», 2009. — 597 с.

-
14. Фастаковский В.В. Роль профессора Алексея Анатольевича Фокина в развитии Южно-Уральской сердечно-сосудистой хирургии в XXI веке / В.В. Фастаковский, К.А. Киреев // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. — 2022. — Т. 1, №1 (5). — С. 47-52.
 15. Шуляковская И.С. 90 лет со дня рождения Ю.И. Малышева / И.С. Шуляковская // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. — 2021. — Т. 1, №2 (3). — С. 59-62.
 16. Яковенко М.С. 100 лет профессору А.Г. Коневскому: хирургу, ученому и человеку с большой буквы / М.С. Яковенко, А.Э. Коротков-Дрегваль, А.А. Машлыкин и др. // Материалы студенческой всероссийской конференции «История хирургии в 2021 году: события и лица». — Оренбург, 2021. — С. 188-189.

НАУКА В БОЛЬШОМ ГОРОДЕ

Организация: ФБУН НИИ Эпидемиологии и Микробиологии имени Пастера

Проектная команда: Рогачева Е.В.¹, Коробова З.Р.², Скворода В.В.³

1. Младший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Преподаватель микробиологии в Центре химической инженерии Университета ИТМО, Санкт-Петербург. Председатель СМУ молодых ученых НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.

2. Младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Преподаватель иммунологии в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Ивент-менеджер АНО «Благотворительная больница», врач-педиатр

3. Младший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов, заместитель председателя СМУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, врач-эпидемиолог

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРОЕКТЕ

Научно-социальный проект «Наука в большом городе» направлен на создание аналога бизнес-сообществ в научной среде.

Он позволит объединить шесть целевых аудиторий, обеспечить системный нетворкинг молодых ученых и общества на тему науки, ее популяризации, обмена профессиональным опытом и поддержки коллег в построении научной карьеры, научного волонтерства и туризма, которые входят в задачи Десятилетия науки и технологий (согласно Указу президента РФ от 25 апреля 2022 г. № 231).

Научный нетворкинг задуман как площадка для неформального общения студентов, молодых ученых и врачей, аспирантов, юных преподавателей. Установление горизонтальных связей между учреждениями является ключевым фактором успешного научного взаимодействия. Роль молодежи в науке является ключевой, но многим из нас необходимо еще раз услышать об этом, чтобы стать увереннее в себе и своих силах. Чем сильнее присутствие специалистов в профессиональном сообществе, тем больше пользы можно из этого извлечь.

Предполагается гибридный формат проекта, который включит как очные, так и онлайн-встречи. В рамках проекта будут проводиться лекции и мастер-классы на полезные для молодых ученых темы; осуществляться подготовка совместных междисциплинарных проектов; проводиться встречи с ведущими специалистами в области биологии и медицины.

Проект будет реализован в соответствии с направлениями, определенными Стратегией научно-технологического развития Российской Федерации (СНТР), где главной задачей является формирование у молодёжи и общества отношения к науке как к важнейшему ресурсу развития общества, способу самореализации и построения успешной карьеры.

ОПИСАНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В России количество молодёжи, занятой в науке в возрасте до 29 лет с 2010-го по 2019 годы, уменьшилось на 20%: с более 71,1 тыс. до 58,5 тыс. человек. Самая многочисленная группа ученых — исследователи возрастом от 30 до 39 лет (более 95 тыс. человек).

По причине низкой вовлеченности наставников и научных руководителей в жизни своих студентов и аспирантов, молодые специалисты не имеют возможности обсудить появившиеся трудности с коллегами, найти решение и зарядиться поддержкой молодого коллектива, что приводит к снижению интереса к собственной профессии и в последующем — вовсе к уходу из нее.

Также, по мнению молодых ученых и специалистов Петербурга, накаляет проблему отсутствие на момент 2022 полноценного неформального научного сообщества в таком большом городе, как Санкт-Петербург, где студенты, молодые ученые, преподаватели и аспиранты, медики могли бы обмениваться профессиональным опытом, получать поддержку, находиться в конкурентной среде, которая мотивировала бы их к новым достижениям.

Следующей актуальной проблемой является отток молодых ученых и специалистов из страны, что не может не влиять на развитие оставшихся специалистов и их восприятие.

В связи с этим существует острая необходимость формирования портрета современного молодого ученого, аспиранта, врача и определение основных мотивационных подходов, которые будут интересны молодому поколению исследователей для успешной научной и социальной деятельности и построения собственной карьеры. Ее решение особенно актуально в свете реализации программы академического лидерства «Приоритет-2030» и Стратегии научно-технологического развития РФ. Для реализации научного потенциала России необходимо привлечь талантливую молодежь в сферу науки и технологий, в том числе через вовлеченность профессионального сообщества (подробнее: <https://www.garant.ru/news/1540858/>).

ЦЕЛЕВЫЕ ГРУППЫ

1. Студенты 4-6 курсов ключевых специальностей, а именно: айти, инженерных, медицинских, биологических, экономических, математических специальностей,
2. Аспиранты 1-4 курсов образовательных и научных учреждений Санкт-Петербурга,
3. Молодые ученые в возрасте до 35 лет включительно, профессионально занимающиеся научной или научно-технической деятельностью,
4. Преподаватели высших учебных заведений Санкт-Петербурга и Москвы в возрасте до 35 лет включительно.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Основной целью проекта является привлечение талантливой молодёжи в сферу научных исследований и разработок и формирование инновационно-образовательных систем по использованию потенциала молодёжи в образовательных и научных учреждениях путем проведения научных нетворкингов до конца июня 2023 года.

ОПЫТ УСПЕШНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТОВ

Самым ярким кейсом нашей команды является реализация регионального научно-образовательного мероприятия, Летней школы «Наука — врачам будущего» на протяжении двух лет (2021-2022), для студентов медицинских и биологических специальностей по пяти направлениям научной деятельности: вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностике, молекулярной генетике и эпидемиологии.

Проект был отобран для представления широкой аудитории и вошел в лучшие практики СМУ на X Всероссийский съезд Советов молодых учёных, Москва, июнь 2022. Подробнее:

<https://www.pasteurorg.ru/article/261/3638/Nashi-uchenyje-na-H-Vserossiyskom-sezde-SMU>,
<http://forum2022.scienceid.net/?ysclid=l42fbmu42> .

Наша команда организывает Летнюю школу своими силами «под ключ», а именно:

1. Продумывает стратегию и концепцию мероприятия,
2. Проводит пиар-компанию школы, подготавливает афиши и мерч
3. Отбирает заявки для участия, коммуницирует со студентами,
4. Организует спонсорскую поддержку,
5. Создает и системно ведет социальные сети мероприятия (например: https://t.me/Summer_School_2022, https://vk.com/summer_school_pasteur),
6. Разрабатывает научную программу по ключевым направлениям школы,
7. Подготавливает научные проекты для участников, закрепляет и обучает кураторов,
8. Собирает статистику и оцифровывает результаты,
9. Продумывает и организует сбор обратной связи от участников, развивает и совершенствует мероприятие на перспективу.

Из 257 претендентов, направивших в Институт заявки на участие в работе Школы 2022, были отобраны 20 человек. Главной задачей Стратегии является формирование у молодёжи отношения к науке как к важнейшему ресурсу развития общества, способу самореализации и построения успешной карьеры.

Участие в программах Летней школы позволяет студентам и аспирантам познакомиться с основными направлениями российской науки, предоставляет возможность спланировать индивидуальные научные проекты, получить практические навыки и теоретические знания, научиться работать как автономно, так и в научном коллективе, расширить рабочие связи, опубликовать результаты проведенных исследований в виде научных работ.

Подробнее о мероприятии: <https://www.pasteurorg.ru/article/261/3660/TASS-o-rabote-v-Institute-Letney-Shkol>, <https://www.pasteurorg.ru/article/225/3652/Letnyaya-Shkola-Nauka--vracham-buduschego-zavershila-svoyu-rabotu>

ПЕРСПЕКТИВА РАЗВИТИЯ И ПОТЕНЦИАЛ ПРОЕКТА

Мы планируем создать научное сообщество для нетворкинга молодых специалистов, которое будет систематически вести работы по заданным направлениям не менее 5 лет, а также расширит географию регионов для взаимодействия и охватит, как минимум, всю Центральную Россию. Планируемая дата выхода проекта на самоокупаемость: 3 квартал 2024 года. К 2024 году проект «Наука в большом городе» будет сотрудничать не менее, чем с 5 спонсорами и амбассадорами мероприятия.

О КОМАНДЕ:

Елизавета Владимировна Рогачева, руководитель проекта

Проект «Наука в большом городе», который я планирую успешно реализовать с командой, обязывает меня уметь и иметь многое:

1. знания в научной сфере,
2. навыки преподавания,
3. умение популяризировать науку,
4. организационный опыт в гибридных мероприятиях,
5. soft skills для коммуникации с окружающими.

Такой опыт я приобретала и складывала по полочкам 7 лет. Что из этого вышло?

1. Я—младший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Работаю в области бактериологии: изучаю антибиотикорезистентность и исследую новых противомикробный препараты с 2017 по настоящее время. Являюсь победителем конкурса стипендий Президента РФ 2022-2024.
2. 06.2021-настоящее время — преподаю микробиологию студентам 2-5 курсов в Центре химической инженерии Университета ИТМО, Санкт-Петербург.
3. 6 лет организовываю лекции, мастер-классы, семинары, летние школы, обучающие выезды. Умею спланировать мероприятие от задумки и составления роудмэпа, определения команды, подборе помещений, продумывания смыслов и концепции, до подготовки мерча, оцифровки события и подготовки отчетности.

Ключевые кейсы:

1. 2 года подряд (2021-2022) организовываю Летнюю школу «Наука — врачам будущего» для студентов медицинских и биологических специальностей по пяти направлениям научной деятельности: вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностике, молекулярной генетике и эпидемиологии. Из 257 претендентов, направивших в Институт заявки на участие в работе Школы 2022, были отобраны 20 человек. Главной задачей Стратегии является формирование у молодёжи отношения к науке как к важнейшему ресурсу развития общества, способу самореализации и построения успешной карьеры. Участие в программах Летней школы позволяет студентам и аспирантам познакомиться с основными направлениями российской науки, предоставляет возможность спланировать индивидуальные научные проекты, получить практические навыки и теоретические знания, научиться работать как автономно, так и в научном коллективе, расширить рабочие связи, опубликовать результаты проведенных исследований в виде научных работ. Подробнее о мероприятии: <https://www.pasteurorg.ru/article/261/3660/TASS-o-rabote-v-Institute-Letney-Shkoly>, <https://www.pasteurorg.ru/article/225/3652/Letnyaya-Shkola-Nauka--vracham-buduschego-zavershila-svoyu-rabotu> Организация выступления команды НИИЭМ имени Пастера на Всероссийской спартакиаде, апрель-июнь 2022, Санкт-Петербург. Результатом стало участие 7 команд из 7 возможных, а также призовое место у команды НИИЭМ имени Пастера. Подробнее: <https://www.pasteurorg.ru/article/261/3645/Komanda-Instituta-zanyala-3-mesto-v-Spartakiade> Проведение научно-популярного шоу для школьников, май 2021, Санкт-Петербург. Подробнее: <https://www.pasteurorg.ru/article/261/3377/Chleny-SMU-proveli-nauchno-populyarnoe-shou-dlya-shkolnikov>
2. На момент 2022 года возглавляю Совет молодых ученых НИИЭМ имени Пастера и являюсь руководителем Центра коллективного пользования «Микрос».

Коробова Зоя Романовна, продакт менеджер

Зоя Романовна также, как и руководитель проекта, обладает многими компетенциями: от прочтения научно-популярных лекций до лечения пациентов Благотворительной больницы.

За годы практики она научилась:

1. Разрабатывать и реализовывать концепции, идеи, механики и сценарии мероприятий, соответствующих поставленным целям,
2. Вести спонсорские проекты: разрабатывать стратегии; ставить коммуникационных целей; размещение промо-материалов в рамках проектов.

3. Планировать, согласовывать, осуществлять и контролировать мероприятия (PR-мероприятия, конференции, пресс-конференции, благотворительные акции, нестандартные мероприятия).
4. Управлять взаимоотношениями с целевой аудиторией и оценивать эффективность мероприятий.
5. Делать научные открытия и рассказывать о них обществу.

Ключевые кейсы:

1. Организация Летней школы «Наука — врачам будущего» 2021-2022 для студентов медицинских и биологических специальностей по пяти направлениям научной деятельности: вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностике, молекулярной генетике и эпидемиологии. Из 257 претендентов, направивших в Институт заявки на участие в работе Школы 2022, были отобраны 20 человек. Главной задачей Стратегии является формирование у молодёжи отношения к науке как к важнейшему ресурсу развития общества, способу самореализации и построения успешной карьеры. Участие в программах Летней школы позволяет студентам и аспирантам познакомиться с основными направлениями российской науки, предоставляет возможность спланировать индивидуальные научные проекты, получить практические навыки и теоретические знания, научиться работать как автономно, так и в научном коллективе, расширить рабочие связи, опубликовать результаты проведенных исследований в виде научных работ. Подробнее о мероприятии: <https://www.pasteurorg.ru/article/225/3652/Letnyaya-Shkola-Nauka--vracham-buduschego-zavershila-svoyu-rabotu> Подробнее о мероприятии: <https://www.pasteurorg.ru/article/225/3652/Letnyaya-Shkola-Nauka--vracham-buduschego-zavershila-svoyu-rabotu>
2. Работа в качестве ивент-менеджера в НО «Благотворительная больница», 2020-настоящее время, Санкт-Петербург: проведение механик на повышение узнаваемости, организация благотворительных сборов, подготовка стендов организации на научно-популярных конференциях, таких как НЕ(КОНФЕРЕНЦИЯ) и прочие. Подробнее: <https://charityhospital.ru>

Скворода Всеволод Валерьевич, специалист по пиару

Всеволод Валерьевич занимает должность научного сотрудника в НИИЭМ имени Пастера и отвечает за связи с общественностью в Совете молодых ученых организации.

На протяжении 2-х лет справляется с таким функционалом, как:

1. Определение политики пиар-деятельности,
2. Оформление новостей, подготовка инфоповодов,
3. Подбор каналов для коммуникации,
4. Предоставление контента для размещения,
5. Размещение новостей в соответствии с задачами мероприятий,
6. Поддержание необходимого имиджа ивентов,
7. Информирование общества о деятельности команд.

Ключевые кейсы:

1. Организация Летней школы «Наука — врачам будущего» 2021-2022 для студентов медицинских и биологических специальностей по пяти направлениям научной деятельности: вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностике, молекулярной генетике и эпидемиологии. Из 257 претендентов, направивших в Институт заявки на участие в работе Школы 2022, были отобраны 20 человек. Главной задачей Стратегии является формирование у молодёжи от-

ношения к науке как к важнейшему ресурсу развития общества, способу самореализации и построения успешной карьеры. Участие в программах Летней школы позволяет студентам и аспирантам познакомиться с основными направлениями российской науки, предоставляет возможность спланировать индивидуальные научные проекты, получить практические навыки и теоретические знания, научиться работать как автономно, так и в научном коллективе, расширить рабочие связи, опубликовать результаты проведенных исследований в виде научных работ. Подробнее о мероприятии: <https://www.pasteurorg.ru/article/261/3660/TASS-o-rabote-v-Institute-Letney-Shkoly>, <https://www.pasteurorg.ru/article/225/3652/Letnyaya-Shkola-Nauka--vracham-buduschego-zavershila-svoyu-rabotu>

2. Работа в качестве пиарщика в Студенческом совете Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, 2018-настоящее время.

ЗДРАВСТВУЙ МЕДПРОФ!

Организация: ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Проектная команда: Чернов В.А.¹, Белокопытова О.В.², Магомедов А.Г.³, Молодцова И.А.⁴

- 1. Студент 4 курса по направлению подготовки «Медико-профилактическое дело»*
- 2. Студент 4 курса по направлению подготовки «Медико-профилактическое дело»*
- 3. Студент 4 курса по направлению подготовки «Медико-профилактическое дело»*
- 4. Кандидат медицинских наук, доцент кафедры профильных гигиенических дисциплин ВолгГМУ*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современной системы здравоохранения является популяризация медицины, в том числе направления «Медико-профилактическое дело». Врачи этой специальности отвечают не только за здоровье отдельного человека, но и групп разного возраста и разных профессий, обеспечивают экологическую и инфекционную безопасность страны. Отмечается малая осведомленность молодых людей, как поступающих в высшие учебные заведения, так и уже обучающихся на первых курсах, о профессии врача-гигиениста и врача-эпидемиолога. Необходимо привлечь внимание молодежи к специальности «Медико-профилактическое дело», ведь развитие профилактической работы в наши дни является одним из перспективных направлений в здравоохранении.

Наш проект «Здравствуй МедПроф!» заключается в системе мероприятий, проводимых среди школьников, студентов, молодежи, молодых учёных для раскрытия сущности работы врачей-гигиенистов [2,5], обучения работы с оборудованием, при помощи которого проводятся санитарно-гигиенические исследования, проведения мастер-классов по оценке различных объектов, условий труда, продуктов питания с формулированием санитарно-эпидемиологических заключений в соответствии с современной санитарной законодательной базой [3]. Главная цель проекта — популяризация профессии врача по направлению подготовки «Медико-профилактическое дело», информирование о современных возможностях подготовки медицинских работников.

Для достижения поставленных целей необходимо выполнение следующих направлений:

1. Проводить внеклассные профориентационные мероприятия среди обучающихся школ как на базе Университета, так и с выездом по учреждениям среднего общего образования, детским лагерям с целью проведения санитарно-просветительской работы и объяснения работы врачей-гигиенистов, эпидемиологов.
2. Создать на базе Университета аудитории с оборудованием для измерения санитарно-гигиенических показателей (метеометры, люксометры, дозиметры, шумометры и др.) для проведения мастер-классов по оценке гигиенических факторов, условий труда, продуктов питания, проводимых врачами-гигиенистами, среди молодых ученых. Также предоставить возможность использования данного оборудования в научных исследованиях санитарно-гигиенического профиля для студентов-медиков и молодых учёных.
3. Организация волонтерских акций среди населения для объяснения способов профилактики различных заболеваний, освещения вопросов и методик ведения здорового образа жизни, пропагандирования отказа от вредных привычек.

4. Создать электронный ресурс, где будут разбираться актуальные вопросы профилактической медицины, эпидемиологической ситуации среди всего населения Российской Федерации, а также пропагандироваться ведение здорового образа жизни и т.д.
5. Организация и проведение всероссийских научно-практических конференций, где будут рассматриваться такие проблемные поля как: состояние здоровья населения России: современные риски и пути их минимизации; основные медико-социальные и санитарно-гигиенические проблемы современности; вопросы информационной гигиены; профессиональное долголетие и профессиональное выгорание; условия труда и профессиональные риски; актуальные проблемы гигиены питания; современные гигиенические проблемы среды обитания; эпидемиология: новые вызовы; особенности образа жизни современных детей, подростков, молодежи; новые формы организации учебного процесса: плюсы и минусы; менеджмент в санитарно-эпидемиологической службе.

МЕТОДЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА:

Осуществление планов проекта необходимо проводить по вышеперечисленным направлениям.

Первое направление осуществлять при помощи следующих этапов:

- Разработка сценариев внеклассовых мероприятий по вопросам гигиены, профилактики с добавлением интерактивных элементов и развлекательной программы для полного вовлечения обучающихся школ в участие в профориентационных мероприятиях;
- Создание презентаций для визуального предоставления информации с целью улучшения её восприятия;
- Закупка переносимого оборудования для оценки санитарно-гигиенических показателей с целью проведения мастер-классов по их измерению среди будущих абитуриентов;
- Выбор студентов, обучающихся на специальности «Медико-профилактическое дело» для проведения данных мероприятий в организациях среднего общего образования, детских лагерях;
- Заключение договоров Волгоградского государственного медицинского Университета с учреждениями среднего общего образования, детскими лагерями по Волгоградской области для проведения профориентационных мероприятий «Здравствуй МедПроф!».

Наша команда уже начала работу в этом направлении — 6 октября 2022 года состоялась первое профориентационное мероприятие «Здравствуй МедПроф!» на базе регионального центра одаренных детей «Зелёная волна» в Волгоградской области, где мы рассказывали о сути специальности «Медико-профилактическое дело», о работе врачей-эпидемиологов, проводили исследование умственной работоспособности при помощи методики Анфимова и показ специализированной медицинской одежды сотрудников СПЭБ, карантинного пункта, Роспотребнадзора и врачей-лаборантов, также с проведение развлекательного интерактива в виде интеллектуальных викторин и мастер-классов. Этапы мероприятия представлены в Приложении №1-4.

Второе направление должно реализоваться на базе ВолгГМУ. Для этого потребуются:

- Создать сценарии проведения мастер-классов по исследованию факторов окружающей среды, условий труда и пр. с использованием специализированного оборудования с элементами квестов, семинаров, гигиенических викторин и прочих мероприятий;
- Сделать презентаций для визуального предоставления информации с целью улучшения её восприятия;

- Обеспечить мероприятие «Здравствуй МедПроф!» соответствующим оборудованием и приборами для проведения санитарно-гигиенического исследования;
- Отобрать ответственных, заранее обученных студентов «Медико-профилактического дела» и преподавателей гигиенических дисциплин для проведения данных мастер-классов на базе ВолгГМУ;
- Договориться с администрацией ВолгГМУ, деканатом о предоставлении помещения для проведения мероприятия «Здравствуй МедПроф!»;
- Проинформировать студентов ВолгГМУ и будущих молодых исследователей о проводимых мероприятиях через СМИ с использованием официальных пабликов ВолгГМУ;
- Предоставить возможность молодым учёным проводить научные исследования с использованием специализированного оборудования путём совместного действия с молодежными научными обществами кафедр ВолгГМУ и с научным обществом молодых учёных и студентов Волгоградского государственного медицинского университета.

Третье направление осуществляется посредством:

- Разработки тем и содержания проводимых акций среди населения, включающих способы и виды профилактики распространенных заболеваний по Волгоградской области, методы ведения здорового образа жизни и рассказы о необходимости прекращения вредных привычек, путём объяснения их последствий для состояния организма человека;
- Подготовки интерактивных материалов для визуального представления информации, проводимых акций в рамках проекта «Здравствуй МедПроф!»;
- Выбора места проведения акций «Здравствуй МедПроф!» согласованно с администрацией ВолгГМУ и подбора студентов на добровольной основе для реализации мероприятий.

Четвертое направление планируется реализовать при помощи сети Интернет с условиями:

- Создания бренд бука проекта «Здравствуй МедПроф!» в социальных сетях;
- Образование пабликов проекта «Здравствуй МедПроф!» на базе популярных социальных сетей;
- Подбора качественного и проверенного специалистами-гигиенистами контента для написания научно-образовательных статей, достоверной информации по территории РФ, связанной с санитарно-эпидемиологической обстановкой;
- Проведение репортажей, интервью на производственных предприятиях, в лабораториях медицинских учреждений и ФБУЗ Центра гигиены и эпидемиологии, в территориальных центрах управления Роспотребнадзора Волгоградской области для создания образовательного контента в официальных пабликах «Здравствуй МедПроф!» с целью освещения аспектов работы санитарных врачей.

Пятое направление реализовывается посредством:

- Составление и согласование плана конференции;
- Согласование финансового плана;
- Выбор формата участия в конференции;
- Выбор места проведения конференции;
- Разработка стиля конференции;
- Собрать научное сообщество (3-10 заседателя), во главе которого должен быть профессор;
- Зарегистрироваться в РИНЦ;

- Зарегистрировать книжные коды ISBN, УДК, ББК или найти партнера-издателя для печати сборника конференции;
- Составление плана, подача соответствующих документов в учебные заведения;
- Выбор регламента конференции и составление информационного письма;
- Приглашение людей на конференцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный проект «Здравствуй МедПроф!» разработан для освещения важной и трудной работы санитарных врачей, которую возможно получить только при обучении по специальности «Медико-профилактическое дело», для объяснения роли и ценности профилактики в организации общественного здравоохранения и предотвращения развития многих заболеваний населения.

Для осуществления проекта необходимо закупить специализированное санитарно-гигиеническое оборудование для организации образовательных мероприятий среди абитуриентов и молодых учёных, также нужно привлекать преподавательский состав, специалистов-гигиенистов и заинтересованных студентов для проведения всех направлений проекта и заключать договоры с общеобразовательными организациями, органами санитарно-эпидемиологического надзора по Волгоградской области для совместной работы с целью повышения гигиенических знаний населения.



Рисунок 1 — Мастер-классы с использованием дозиметра ДП-5В



Рисунок 2 — Показ специальной формы медицинских работников



Приложение 3 — Проведение мероприятия «Здравствуй МедПроф!» в «Зелёной волне»

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Полибин Р.В., Лопухов П.Д. История и направления деятельности Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана в период пандемии COVID-19 // Национальное здравоохранение. — 2021. — №1. — С. 41-50.
2. Исмаилова А.А. К «О роли и значимости подготовки квалифицированных специалистов в области санитарно-эпидемиологической службы» в республике Казахстан // Journal of Health Development. — 2022. — №45. — С. 53-57.
3. Кучма В.Р. Стандартизация подготовки специалистов гигиенического профиля: проблемы и пути решения // Гигиена и санитария. — 2018. — №11. — С. 1015-1019.
4. Никифорова Н.Г., Галузо Н.А., Емельянова Е.К. К вопросу о захвате открытия медико-профилактического факультета в Новосибирском государственном медицинском университете // Журнал сибирских медицинских наук. — 2012. — №2. — С. 1-4.
5. Парасидин С.И. Роль профессиональной коммуникации для специалистов медико-профилактического дела // БМИК. — 2019. — №10. — С. 456.

СПОСОБСТВУЕТ ЛИ КОРОТКИЙ ДНЕВНОЙ СОН (10-30 МИН) ПРИ НЕДОСТАТОЧНОМ НОЧНОМ СНЕ (6,0-6,5Ч И МЕНЕЕ) БОЛЕЕ ПРОДУКТИВНОМУ ОБУЧЕНИЮ ПОДРОСТКОВ В ШКОЛЕ?

Организация: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Проектная команда: Шариков А.К.¹, Нестерова Н.В.², Нестерова О.В.³

- 1. Учащийся II класса Сеченовского Предуниверсария*
- 2. Старший преподаватель кафедры фармацевтического естествознания ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России, к.ф.н.*
- 3. Д.ф.н., профессор, зав. кафедрой химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России*

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

В современном мире идет соревнование за лучшие знания, профессиональные навыки, лучшие результаты в любой сфере деятельности. Стремительное развитие новых технологий приводит к неуклонному росту потока информации, ее доступности, а следовательно, увеличивается психоэмоциональная нагрузка на человека.

В условиях конкурентной среды учащиеся старших классов школ стремятся освоить максимально возможный объем знаний. Школьная нагрузка, значительный объем домашних заданий, а также увлечение электронными СМИ приводят к хронической депривации сна. По санитарным нормам РФ в возрасте 15-17 лет сон должен составлять 8-9 ч в сутки.[16] На практике поздний отход ко сну и ранний подъем в школу ограничивают ночной сон до 6,0-6,5ч, иногда до 5 ч. Зачастую успех в учебе, сдаче экзаменов достигается за счет добровольной депривации сна. С другой стороны, хронический дефицит сна вызывает эмоциональную лабильность, является причиной невротических расстройств, дневной сонливости, снижения внимания, памяти, что сказывается на качестве учебного процесса. Учитывая значительное количество учащихся старшей школы-примерно 1,3-1,4 млн. человек в РФ ежегодно- проблема рациональной организации режима сон-бодрствование представляется актуальной в условиях все возрастающих требований к уровню подготовки выпускников школ.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Были изучены исследования о влиянии недостаточного сна у подростков на когнитивные способности, дневную сонливость и настроение [6]. Также изучались исследования, в которых показано, что отдельный и непрерывный сон при одинаковой общей продолжительности сна 6,5 ч/сутки по-разному влияет на когнитивные функции и уровень глюкозы крови у подростков. При этом в группе с непрерывным сном ночной сон составлял 6,5 ч, в группе с отдельным сном ночной сон составлял 5,0 ч, плюс дневной сон 1,5 ч. Во второй группе участники продемонстрировали лучшие показатели внимания, рабочей памяти и настроения, чем те участники, которые спали непрерывно 6,5ч., однако дневной сон приводил к повышению уровня глюкозы крови у подростков [18]

В связи с продолжительным пребыванием в школе мне представляется маловероятным иметь дневной сон длительностью 1,5 ч, т.к. подобный сон будет переходить на вечернее время и произойдет поздний отход к ночному сну. С учетом раннего подъема опять возникает проблема короткого ночного сна.

Возникает вопрос: а может ли короткий дневной сон продолжительностью 10-30 мин помочь преодолеть негативные последствия депривации сна у учащихся старших классов? В этом случае не будет возникать феномен инерции сна, т.к. пробуждение произойдет до фазы глубокого сна. Кроме того, выделить до 30 мин времени (от 1-го до 2-х раз в неделю) мне представляется совершенно реальным в случае необходимости отдыха. Может ли это небольшое время компенсировать дефицит сна?

Таким образом, была сформулирована гипотеза: способствует ли короткий дневной сон (10-30 мин) при недостаточном ночном сне (6,0-6,5ч и менее) более продуктивному обучению подростков?

ФИЗИОЛОГИЯ СНА

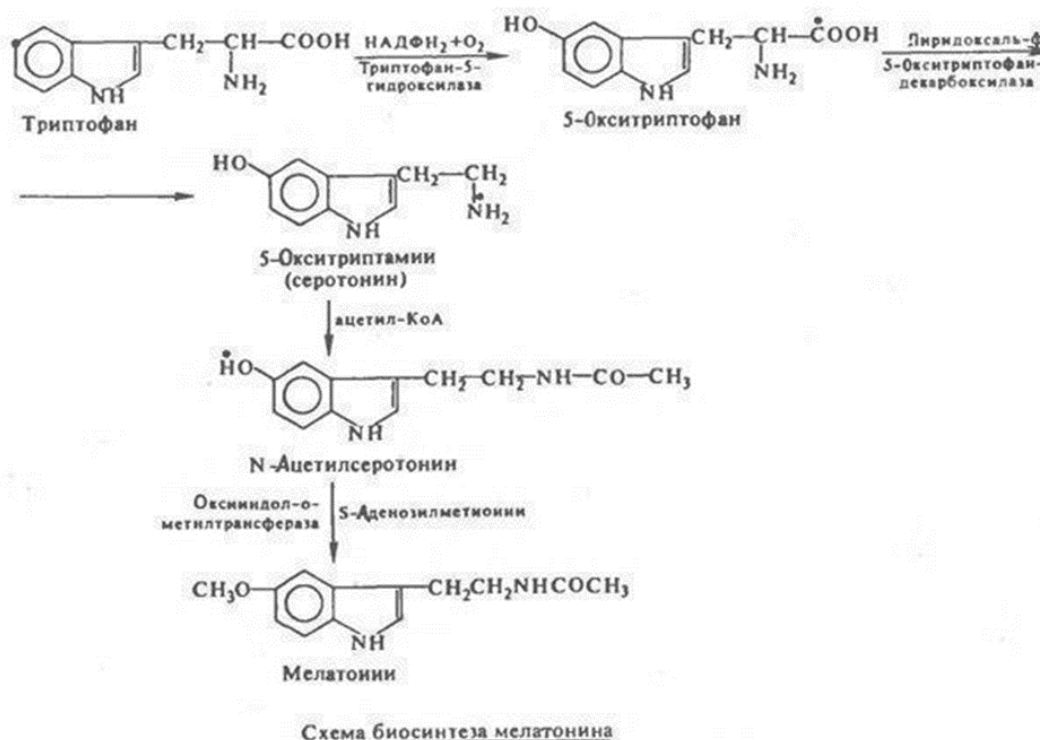
Сон — физиологическое состояние, которое характеризуется потерей активных психических связей субъекта с окружающим миром. Сон является жизненно необходимым для высших животных и человека. Что же такое сон, чем он отличается от бодрствования?

Спящий человек не реагирует на многие внешние раздражители, т.к. рефлексы во время сна снижены, если раздражители не имеют чрезмерной силы. Во время сна меняется физиологическая активность организма: мускулатура расслаблена, снижаются кожная чувствительность, слух, обоняние. Частота дыхательных движений, обмен веществ, артериальное давление, частота сердечных сокращений уменьшаются.

По определению БМЭ — сон (somnus) — функциональное состояние мозга и всего организма человека и животных, имеющее отличные от бодрствования специфические качественные особенности деятельности центральной нервной системы и соматической сферы, характеризующиеся торможением активного взаимодействия организма с окружающей средой и неполным прекращением (у человека) сознаваемой психической деятельности.

Роспотребнадзор определяет сон — как особую форму существования организма, не менее сложную, чем дневное бодрствование. Во время сна наблюдается минимальный уровень мозговой активности и пониженные реакции.

Длительное время считали, что сон — это отдых, пассивный процесс, необходимый для восстановления энергии клеток мозга после активного бодрствования. Однако оказалось, что активность мозга во время сна часто выше, чем во время бодрствования. Было установлено, что активность нейронов ряда структур мозга во время сна существенно возрастает, т.е. сон — это активный физиологический процесс



Циркадный ритм человека сон-бодрствование связан с синтезом мелатонина и его метаболизмом. Мелатонин был открыт в 1958 году профессором дерматологии А. Б. Лернером и его коллегами из Йельского университета. Мелатонин — белковый гормон, образуется, в основном, в эпифизе из триптофана. Незначительное количество мелатонина образуется в желудочно-кишечном тракте, печени, почках, поджелудочной, щитовидной железах. Таким образом мелатонин участвует в нейроэндокринной регуляции и координации различных биологических процессов [13]. В светлое время суток серотонин в эпифизе недоступен для моноаминоксидазы и мелатонинообразующих ферментов. С наступлением темноты увеличение продукции норадреналина приводит к высвобождению серотонина и его включению во внутриклеточный метаболизм. Норадреналин активирует ферменты серотонин-N-ацетилтрансферазу и гидроксиндол-О-метилтрансферазу, при помощи которых происходит синтез мелатонина из серотонина.[13]

Циркадный ритм синтеза мелатонина был выявлен в 1975 г. Б. Линчем (концентрация мелатонина в моче в ночные часы значительно превышала его концентрацию в моче в дневные часы - в опытах на добровольцах). Таким образом, пик синтеза мелатонина — это 23 ч. — 03 ч. Образовавшийся в эпифизе мелатонин диффундирует в спинномозговую жидкость, кровь. Концентрация мелатонина в плазме крови в ночное время стремительно растет: 100-200 пг/мл, в дневное время всего 2-10 пг/мл. Концентрация мелатонина в сыворотке крови человека начинает возрастать примерно за 2 часа до привычного для данного субъекта времени отхода ко сну. Максимальные значения концентрации наблюдаются всегда во время темновой фазы естественного цикла чередования дня и ночи (обычно между полуночью и 5 часами утра).

Таким образом, важная функция мелатонина-инициация и поддержание сна.[13]

ФАЗЫ СНА

Сон выполняет защитную функцию, повышая стрессоустойчивость мозга и организма в целом. Нормальный сон способствует сохранению психоэмоционального статуса человека. Депривация сна человека в течение 4-5 суток сопровождается нарушением поведения, повышением раздражительности, психическими расстройствами. Наиболее значительно меняется поведение человека при лишении его медленного сна: возникает повышенная возбудимость, развязность. Может создаться впечатление, что человек, прежде всего, нуждается в медленноволновом сне. Однако подобные результаты получены и при депривации быстрого сна. Лишение человека быстрой фазы сна приводит к значительным нарушениям психики: повышается раздражительность и эмоциональная расторможенность, появляются галлюцинации, а при углублении этого состояния могут появиться параноидальные навязчивые идеи.



Рисунок 1 — Структура нормального сна.

Медленный сон условно разделяется на 4 стадии, выделяемые в основном по ЭЭГ (электроэнцефалограмме). МФС (медленная фаза сна) ассоциируется с минимальной ментальной активностью. Порог пробуждения обычно самый низкий в стадии 1 и наиболее высокий — в стадии 4.

Стадия 1 (стадия дремоты). Первый цикл ночного сна начинается с 1-й стадии МФС. Обычно она длится 1-7 минут. В эту начальную стадию медленного сна человек может просыпаться от любого, даже очень слабого раздражения — лёгкого прикосновения, тихого произнесения имени спящего человека, осторожного закрывания двери и т.д.

Стадия 2. Эта стадия сна продолжается приблизительно 10-25 минут.

Во 2-й стадии сна для пробуждения требуются более интенсивные стимулы. Раздражители, которые вызывают пробуждение в 1-й стадии сна, во 2-ой стадии не пробуждают спящего.

Стадия 3. Эта стадия в первом цикле сна длится всего несколько минут и переходит в стадию 4.

Стадия 4. Обычно она длится в первом цикле сна 20-40 минут. В стадиях 3 и 4 для пробуждения человека требуются гораздо более интенсивные стимулы, чем в стадиях 1 и 2. Часто исследователи объединяют стадии 3 и 4 и называют этот отрезок МФС глубоким

сном. Стадии 3 и 4 во втором цикле сна занимают меньше времени и могут вообще исчезнуть из поздних циклов. При этом стадия 2 удлиняется и занимает всю порцию медленного сна в цикле МФС-БФС (быстрая фаза сна). Если в течение 1-2 циклов сна у здоровых испытуемых выявляется индивидуальная вариабельность представленности глубокого сна, то к 3-у циклу процент реализации глубокого сна становится практически одинаковым, что, вероятно, является отражением процесса саморегуляции потребности в глубоком сне на протяжении трёх циклов сна.[12]

Стадия 5 -быстрая фаза сна. Серия движений спящего человека обычно сигнализирует о начинающемся переходе к стадиям более быстрого сна. Быстрый сон (син.: быстроволновой сон, парадоксальный сон, стадия быстрых движений глаз). Это — пятая стадия сна, она была открыта в 1953 году Клейтманом и его аспирантом Асеринским. Быстрый сон следует за медленным и длится 10—15 минут. В этот период электрическая активность мозга сходна с состоянием бодрствования. Вместе с тем в этой стадии человек находится в полной неподвижности вследствие резкого падения мышечного тонуса. Однако глазные яблоки очень часто и периодически совершают быстрые движения под сомкнутыми веками.

Средняя продолжительность первого цикла МФС-БФС сна приблизительно 70- 100 минут; второго и следующих — 90-120 минут. Эпизоды медленного и быстрого сна на протяжении ночного сна циклически сменяют друг друга. Длительность ночного сна детерминирована генетически, а также процессами, ассоциированными с циркадными ритмами. В целом продолжительность ночного сна зависит от огромного числа факторов, и поэтому так трудно охарактеризовать «нормальный» паттерн сна. Большинство молодых людей отмечают, что в будние дни они спят ночью около 7,5 часов, а в выходные дни немного больше — 8,5 часов. Однако индивидуальная вариабельность и колебания длительности сна от дня ко дню достаточно велика. Среди наиболее значимых у человека факторов индивидуальной вариабельности продолжительности ночного сна большую роль играет волевой контроль (поздний отход ко сну, просыпание по сигналу будильника, и т.д.).[12]



Рисунок 2 — Депривация сна

Депривация сна — недостаток или полное отсутствие сна. Может возникнуть как результат расстройств сна или осознанного выбора.

Серьезной проблемой современного общества является снижение производительности труда и безопасности профессиональной деятельности, травматизм, связанные с недостатком сна, повышенной сонливостью и влиянием нарушений сна на здоровье людей [3].

Слишком долгое бодрствование губительно и для животных. Потеря сна нарушает кровообращение, пищеварение, работу иммунной системы и обмен веществ. Тесты, проведенные Ваккаро, дали ценные результаты. Когда Ваккаро вскрывала мушек дрозофилы на разных стадиях депривации сна, их ткани выглядели целыми и невредимыми, за одним исключением: кишечные петли были вздуты из-за активных форм кислорода (АФК) — молекул с атомом кислорода, имеющих на внешней орбите свободный электрон. Некоторые АФК вырабатываются в ходе нормальных процессов, идущих в организме (дыхания, обмена веществ и иммунной защиты), иногда для осуществления определенных функций, а иногда — как побочные продукты. Но если АФК не обезвреживаются антиоксидантными ферментами, они становятся чрезвычайно опасными, потому что несбалансированный кислород активно взаимодействует с ДНК, белками и липидами, повреждая их. И в самом деле: когда у дрозофил после недельной депривации сна появлялись АФК, маркеры окислительного повреждения значительно возрастали [14]

Исходя из последних исследований можно сделать вывод, что депривация сна также вызывает повышение аппетита и способствует перееданию. Это связано с действиями гормонов лептина и грелина. Ночью происходит естественное снижение уровня грелина, гормона ответственного за чувство голода и повышение уровня лептина, который, напротив, подавляет аппетит. При хроническом недосыпании обратная картина: грелин повышен, а лептин снижен. Любопытно, что у людей с ожирением лептин повышается. Возможно, это защитная реакция организма. [17]

В экспериментах Юньсянь Юй было выявлено, что в группе китайских подростков короткая продолжительность сна была значительно связана с более высокими показателями ожирения и более низкой мышечной массой тела. Результаты этого исследования показывают связь между короткой продолжительностью сна и более высоким индексом массы тела [8]

В экспериментальных исследованиях о влиянии продолжительности сна на качества белого вещества головного мозга у взрослых среднего возраста выявлено, что короткая продолжительность сна была связана с худшими маркерами целостности белого вещества в среднем возрасте.

В проспективной когорте из 613 взрослых чернокожих и белых (средний возраст = 45,4 года), участники сообщили об обычной продолжительности сна, ($\text{от} > 6 \text{ до} \leq 8 \text{ часов}$) и короткой продолжительности сна ($\leq 6 \text{ ч}$) (2005–2006 гг.). Пять лет спустя были получены МРТ-маркеры белого вещества мозга, включая фракционную анизотропию, среднюю диффузию и гиперинтенсивность белого вещества. Эти различия в белом веществе среднего возраста могут лежать в основе связи между плохим сном и риском деменции и инсульта [5].

Не вызывает сомнений, что сон важен для здоровья и благополучия детей, короткая продолжительность сна связана с широким спектром негативных последствий для здоровья, эмоциональных и когнитивных последствий, включая плохую концентрацию внимания, нарушение академической успеваемости, повышенный риск ожирения, депрессии, и травм. В последнее время возник большой интерес к вопросу о том, достаточно ли данных для поддержки конкретных рекомендаций, сделанных в отношении того, сколько сна нужно детям. [7]

Как показывает исторический обзор, опасения по поводу того, что дети не высыпаются, сохранялись в течение последнего столетия, поскольку рекомендации по сну постоянно

превышали фактическое время сна примерно на 37 минут. Кажется, что детям всегда нужен дополнительный сон, независимо от того, сколько они спали на самом деле. Тридцать два набора рекомендаций были найдены с 1897 по 2009 год. В среднем, возрастной рекомендуемый сон уменьшался со скоростью $-0,71$ минуты в год. Эта скорость снижения была почти идентична сокращению фактической продолжительности сна детей ($-0,73$ минуты в год). Рекомендуемый сон был постоянно на ~ 37 минут дольше, чем фактический сон, хотя оба показателя со временем уменьшались. [9]

Хотя эти исследования показывают, что продолжительность сна важна, ни одно из этих наблюдений само по себе не дает неопровержимых доказательств того, какое конкретно количество сна нужно в детском возрасте (9,5 часов или 8,5–9,5 часов в сутки). Хотя длительное снижение сна вызывает беспокойство, учитывая негативные последствия, связанные с коротким сном, это снижение, возможно, может свидетельствовать о том, что сейчас дети могут легче «справляться» с меньшим количеством сна, чем 100 лет назад.

Интересно, что у детей из разных частей света обычная продолжительность сна значительно различается. В любом возрасте дети из Азии спят на 60–120 минут меньше каждый день, чем дети из Европы, и на 40–60 минут меньше, чем дети из Соединенных Штатов. Возможно, существуют генетические различия в потребностях в сне, либо потребности в сне могут изменяться в зависимости от социокультурного контекста, или азиатские дети катастрофически лишены сна. Интересно, что при сравнении потребностей во сне, о которых сообщают сами респонденты, дети из азиатских стран не только спят меньше, чем дети из других стран, но и сообщают, что им нужно меньше сна. [9]

В исследовании Джун С. «Когнитивные способности, сонливость и настроение у подростков, частично лишенных сна» 2016 г выявлено, что учащиеся, которые больше всего в мире недосыпают, живут в Восточной Азии, где они преуспевают в стандартизированных академических тестах. Это может укрепить представление о том, что «разум важнее материи» и можно преодолеть негативные последствия хронического ограничения сна. Было обнаружено, что частичное лишение сна, сопоставимое по продолжительности и степени тяжести с теми, которые изучались в исследованиях на молодых здоровых взрослых, вызывало эквивалентные или более выраженные нейроповеденческие нарушения. Тот факт, что даже учащиеся ведущих средних школ подвержены нейроповеденческому дефициту, должно заставить политиков и родителей пересмотреть свое мнение о том, следует ли по-прежнему жертвовать сном ради академической успеваемости. [6]

Ограничение сна у подростков — серьезная проблема современного общества. Примерно 75% подростков в США и более 90% в Кореи и Японии спят меньше рекомендованных 8–10 ч ночью. Поздний отход ко сну в сочетании с ранним подъемом в школу — это основные причины укороченного сна в подростковом возрасте. В последние годы более широкое использование электронных средств массовой информации, более высокая домашняя нагрузка и снижение родительского контроля способствовали дальнейшему сокращению сна в этой возрастной группе. В высококонкурентных обществах Восточной Азии, где наиболее распространено добровольное сокращение сна, широко распространено мнение, что для приемлемой успеваемости необходимы большие усилия и больше времени на учебу, возможно, за счет сна. Эта точка зрения подтверждается более высокими баллами, полученными на стандартных тестах учащимися из стран Восточной Азии, которые в среднем спят на 1-2 часа меньше, чем европейские или австралийские учащиеся [6]

Влияние частичного лишения сна на субъективную сонливость и настроение:

Было обнаружено, что подростки с ограниченным сном более сонливы. После 5 ночей по 6,5 часов более высокий уровень субъективной сонливости был подтвержден оценкой родителей. [5]

Когнитивные последствия частичного лишения сна:

По сравнению с взрослыми, влияние укороченного сна на объективно измеряемые когнитивные способности у детей и подростков оказалось относительно скромным, что позволяет предположить, что подростки могут быть более устойчивыми к недосыпанию [5]

Хотя факторы риска недостаточного сна и связанные с ним негативные последствия были выявлены, исследований защитных факторов по-прежнему недостаточно. Одним из таких факторов может быть участие родителей в регулировании режима дня подростка. По мере взросления детей все меньше родителей устанавливают ограничения перед сном. Это приводит к уменьшению общего времени сна. [11]

Гангвиш и его коллеги обнаружили, что подростки, которые ложатся спать поздно (после 12 часов ночи), на 24% чаще страдают от депрессии и на 20% чаще сообщают о суицидальных мыслях, чем подростки, у которых время отхода ко сну было установлено родителями раньше в 10 часов вечера [11]

ДНЕВНОЙ СОН

Каково место дневного сна в цикле сон-бодрствование? В странах с жарким климатом ранний подъем и дневной сон- исторически сложившаяся часть национальной культуры-страны средиземноморья, Африки. В современном обществе дневной сон позволяет восполнить дефицит ночного сна, «сбросить» чувство усталости и почувствовать себя отдохнувшим, улучшить внимание, настроение. Дневной сон позволяет предупредить впадение в особое состояние микросна, длительность которого от доли секунды до 30 сек. Особенность микросна в том, что человек, перенесший его, не осознает это. Вероятность аварий в этот момент особенно велика [15]

По современным представлениям, наиболее эффективным способом восстановить работоспособность, снизившуюся из-за утомления, является кратковременный сон длительностью от 5 до 90 мин. «power nap». Положительный эффект короткого сна (5-15 мин.) на самочувствие и работоспособность наблюдается сразу после эпизода сна и продолжается в течение 1-3 ч. После более продолжительного сна (более 30 мин.) вначале может наблюдаться снижение работоспособности, связанное с эффектом инерции сна, после чего отмечается улучшение когнитивных функций в течение более длительного периода [3]

ИНЕРЦИЯ СНА

Представляется интересным феномен инерции сна -явление временного снижения работоспособности, возникающее при пробуждении. Инерция сна при переходе из состояния сна в состояние бодрствования присутствует всегда. Ее выраженность и динамика зависят от продолжительности сна, из которой происходит пробуждение, предшествующей депривации сна, времени суток и типа задачи, которую предстоит решать после пробуждения [1] Феномен инерции сна заключается в том, что работоспособность человека после сна ниже, чем перед засыпанием и это является серьезным возражением против практики короткого сна в условиях, когда человеку необходимо выполнить сложную задачу сразу после внезапного пробуждения в неизвестное время. Короткий сон является эффективным средством повышения работоспособности в том случае, когда нормальный цикл сон-бодрствование невозможен: при сменном ритме работы- военная, космическая сферы. Инерция сна по выходе из 50 минутного сна была сильнее, чем при пробуждении из более коротких или более длинных эпизодов. При 20-минутной продолжительности эпизода сна испытуемый никогда не погружался в более глубокий сон и пробуждение происходило из 2-ой фазы медленного

сна. То же наблюдалось при пробуждении из 80 минутного сна, за исключением того, что иногда пробуждение приходилось на фазу быстрого сна. Схема с 50 минутным сном оказалась самой неудачной, т.к. продолжительность сна была достаточной для погружения в глубокий сон, но недостаточной для возвращения в первую и вторую стадии. Пробуждение из глубокого медленного сна приводит к максимальной инерции [3].

Таким образом, дневной сон в зависимости от его длительности оказывает разное воздействие на работоспособность после пробуждения. Можно предположить, что для предотвращения инерции сна оптимальным будет короткий сон (10-30 мин) до стадии глубокого сна или более продолжительный 1,5 ч-после завершения цикла сна [15].

Учащиеся старших классов находятся в условиях интенсивной учебной нагрузки- длительные занятия в школе, объемные домашние задания, выполнение которых оканчивается за полночь. Это приводит к укорочению ночного сна, дневной сонливости, эмоциональной неуравновешенности. В тоже время иметь продолжительный дневной сон в качестве компенсации недостатка ночного сна представляется нецелесообразным, т.к. это влечет поздний отход ко сну и короткий ночной сон с учетом раннего подъема. Можно предположить, что короткий дневной сон (10-30 мин) восстановит силы, поможет сбросить чувство усталости, придаст бодрости, т.к. феномен инерции сна за это время еще не разовьется. Кроме того, учащимся, нацеленным на достижение результатов в учебе, требуется правильно планировать и беречь свое время, и, возможно, короткий сон будет этому способствовать.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

На основании вышеизложенных рассуждений мной было смоделировано исследование:

Цель исследования: выявление роли короткого дневного сна (до 30 мин) в преодолении негативных последствий недостаточного ночного сна (6,0-6,5ч и менее) в процессе обучения старшеклассников. Способствует ли короткий дневной сон более продуктивному обучению?

Методика проведения:

- анонимное анкетирование старшеклассников о качестве сна (анкета Child Sleep Questionnaire детского национального медицинского центра Вашингтон, 2006г);
- сравнительный анализ полученных данных-таблицы, диаграммы, графики, выводы;
- перед тестированием проводился анализ субъективных ощущений: работоспособность, общее самочувствие, чувство отдыха, оценка сонливости по Каролинской шкале, эмоциональный фон;
- проводился учет затраченного времени, подсчет количества ошибок;
- анализ полученных данных, выводы.

Каролинская шкала сонливости

1 = абсолютная бодрость, полное отсутствие сонливости

2 = хороший уровень бодрости, быстрая реакция, но не максимум

3 = удовлетворительная бодрость

4 = незначительная утомленность, отсутствие бодрости

5 = средняя утомленность, заторможенность

6 = сильная усталость, затрудненная концентрация внимания

7 = крайнее утомление, невозможность эффективной работы

Анкетирование проводилось анонимно в электронном виде с использованием гугл-формы (11.2021 г.)

В опросе приняли участие 77 учащихся Сеченовского Предуниверсария в возрасте от 15 до 17 лет, средний возраст-16 лет, в т. ч юноши-12 чел. -16%, девушки -65чел. -84%. Неудовлетворены качеством сна 31 чел. (40%). Продолжительность нарушений сна от 1-2 месяцев до 5 лет, 1 респондент испытывает проблемы со сном всю жизнь.

Основные проблемы качества сна- недостаточная продолжительность ночного сна, поверхностный неглубокий сон с частыми пробуждениями, трудности с засыпанием из-за внутренней тревоги по поводу учебы, боязнь проспать.

Средняя продолжительность ночного сна в будни составляет -5 ч 30 мин, что на 2ч 30 мин меньше нормы, причем 22 респондента (29%) указали продолжительность сна от 3 до 5 ч. Менее 8 ч, рекомендованных Роспотребнадзором РФ, спят 98% учащихся.

Средняя продолжительность сна в выходные дни составляет 9 ч 50 мин. Диапазон продолжительности сна в будни- от 3 до 8 ч, в выходные дни- от 8 ч до 12 ч.

После полуночи в будни ложатся спать 85% учащихся. У всех опрошенных есть условия для качественного сна, включая отдельную комнату (44%), однако соблюдать определенное время для укладывания в постель удается лишь 38% участникам опроса. В спальне у 41% опрошенных имеется телевизор, игровая приставка-8%, компьютер-71%, мобильный телефон-97%, планшет-3%.

Просыпаются по сигналу будильника 74% опрошенных, из них 8% используют от 2 до 5 последовательных сеансов будильника для подъема; 22% опрошенных будят родители или родственники, причем 12% из них приходится будить несколько раз и только 4% просыпаются самостоятельно.

Учащимся было предложено выбрать свой график сон-бодрствование. Предпочли график «рано ложиться и рано вставать»-52%, график «поздно ложиться и поздно вставать»-30%, без предпочтений-18% учащихся.

Среднее время пробуждения составляет 11 мин (от мгновенно до 30 мин), среднее время засыпания 25 мин (от практически мгновенно до 1-2 ч (7 учащихся-10%))

Необходимость в дневном сне испытывают 57% учащихся, из них 8%-имеют регулярный дневной сон. Продолжительность дневного сна переменчива: 15-30 мин -4% учащихся, от 1 ч до 4 ч -96% учащихся. Средняя продолжительность дневного сна составляет -1ч 40 мин.

Большинство учащихся характеризуют свое типичное состояние следующим образом: разбитость по утрам (85%), головная боль (54%), снижение настроения (70%), дневная сонливость (92%), хроническая усталость (47%), раздражительность (69%), трудности с усвоением учебной программы (56%), внутренняя напряженность (66%), снижение памяти (48%). Для оценки качества сна респондентам предлагались следующие характеристики: неосвежающий сон (59%), пробуждения среди ночи (71%), тревожные мысли при засыпании (84%), боязнь не заснуть (25%), беспокойный сон (28%), храп (1%), дневная сонливость (92%)

Употребление кофеинсодержащих продуктов- кофе, шоколада и колы отмечают 92% учащихся, из них 60% употребляют их систематически в больших количествах; курение указывают 24% учащихся, от 1 -2 сигарет в день до 3-4 сигарет в неделю, стаж курильщика варьирует от 1 г до 4-х лет, алкоголь употребляют 30% респондентов от 1 раза в неделю до 1 раз в месяц; прием снотворных -18% опрошенных -настойка пустырника, персен, мелатонин от эпизодического употребления до нескольких раз в неделю, регулярные физические нагрузки имеют 58%, средний балл успеваемости 4,2 .

ВЫВОДЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА

Главная проблема сна учащихся старших классов- недостаточный ночной сон в учебные дни- в среднем 5 ч 30 мин, что значительно меньше возрастной нормы 8-9 ч. Вызывает обеспокоенность тот факт, что продолжительность сна у 29% учащихся составляет всего от 3 ч до 5ч!

40% учащихся испытывают явные нарушения качества сна продолжительностью от нескольких недель до 5 лет- поверхностный неглубокий сон с частыми пробуждениями, трудности с засыпанием из-за внутренней тревоги по поводу учебы, боязнь проспать. Интересно отметить, что по результатам опроса вышеуказанные нарушения тесно связаны с наступлением учебного года;

Характерен поздний отход ко сну- 85% учащихся ложатся спать после полуночи и лишь 4% утром встают самостоятельно, 20% встают с трудом, т. к. нуждаются в неоднократных повторных стимулах к пробуждению;

Вышеуказанные факторы в сочетании с интенсивной учебной нагрузкой приводят к психоэмоциональному напряжению, выражающемуся в плохом самочувствии: разбитость по утрам, головная боль, снижение настроения, дневная сонливость, хроническая усталость, раздражительность, чувство внутреннего напряжения. Также учащиеся отмечали трудности с усвоением учебной программы, ощущение снижения памяти;

Последствием депривации сна является дневная сонливость (92% учащихся!) и необходимость дневного сна у большинства опрошенных от регулярного дневного сна до эпизодического. Дневная сонливость в сочетании с хронической усталостью позволяет предположить, что нарушения сна имеются не у 40% опрошенных, которые осознают эту проблему, а у гораздо большего количества учащихся.

Подобный опрос с участие 100 старшеклассников был проведен в г. Красноярске в ГБОУ СШ № 144 в 2015 г. [19]

Краткая сравнительная таблица

	МГМУ им. И.М.Сеченова РЦ Предуниверсарий г.Москва, % учащихся	ГБОУ СШ №144 г.Красноярск, % учащихся
Неудовлетворены качеством ночного сна	40%	41%
Средняя продолжит. ночного сна в будни	5ч 30 мин	6ч 45 мин
Средняя продолжит. ночного сна в выход. дни	9ч 50 мин	9ч 38 мин
Отход ко сну после полуночи в будни	85%	44%
Сон менее 8 ч	98%	64%
Ср. время подъема утром	11мин	13 мин
Дневная сонливость	92%	61%
Потребность в дневном сне	57%	22%
Ср. продолжит. дневного сна	1 ч 41 мин	Нет данных
Ср. балл успеваемости	4,2	4,1

Результаты анкетирования старшеклассников в Москве и Красноярске оказались во многом сходными, за исключением средней продолжительности ночного сна в будни, которая в моем исследовании оказалась значительно короче: 5 ч 30 мин среди моих респондентов (6 ч 45 мин в Красноярске), более позднего отхода ко сну большинства учащихся-85 % (44% в Красноярске), а также от дневной сонливости и короткого сна страдают более 90% моих респондентов. Возможно, это связано с большим временем проезда по Москве к месту учебы и более значительными учебными нагрузками в профильном учебном заведении.

ВЫВОД

Таким образом, учащимся, находящимся в условиях значительной учебной нагрузки длительное время, необходимо обладать выносливостью, высокой организованностью, работоспособностью. Также важны эмоциональная уравновешенность и правильная организация рабочего времени и времени отдыха.

В ходе эксперимента по преодолению негативных последствий короткого ночного сна применялась следующая методика:

- группа добровольцев — учащиеся старших классов 15-16 л. в количестве 10 чел., из них юноши -3, девушки -7 — выполняла тестовые задания на память, внимание без предшествующего дневного сна;
- эта же группа добровольцев выполняла тестовые задания на память, внимание после предшествующего дневного сна продолжительностью 15-30 мин;
- кратковременный сон проходил в комфортных условиях, пробуждение происходило самостоятельно, но не позднее, чем через 30 мин или через 30 мин по будильнику от момента нахождения в кровати и подготовки ко сну. В некоторых случаях засыпания не происходило. В этом случае при проведении теста подразумевалось, что дневного сна не было.
- в качестве тестов использовались материалы ЕГЭ ФИПИ-2021 по русскому языку, тесты на внимательность. Предлагались эквивалентные по сложности, объему и времени выполнения задания.
- перед тестированием проводился анализ субъективных ощущений: работоспособность, общее самочувствие, чувство отдыха, оценка сонливости по Каролинской шкале, эмоциональный фон.
- проводился учет затраченного времени, подсчет количества ошибок.
- анализ полученных данных, выводы

Результаты работы:

- 10 участников выполняли по 3 типовых задания (№6, 8, 9) ЕГЭ по русскому языку в день в течение 10 дней на протяжении 1,5 месяцев (по 3 задания из одного варианта в день, всего 10 вариантов) без предшествующего сна, перед тестированием проведена оценка сонливости по Каролинской шкале;
- 10 участников выполняли по 3 типовых задания (№3, 4, 7) ЕГЭ по русскому языку в день в течение 10 дней на протяжении 1,5 месяцев (по 3 задания из одного варианта в день, всего 10 вариантов) после 15-30 мин дневного сна, перед тестированием проведена оценка сонливости по Каролинской шкале

Сравнительная таблица

	без предшествующего сна	после 15-30 мин сна
Оценка сонливости по Каролинской шкале (сред)	3,9	2,9
Среднее время выполнения теста	6 мин 40 сек	6 мин 20 сек
Средний % ошибок	15	14

ВЫВОДЫ

Из полученных данных следует, что фактор короткого дневного сна не оказывал существенного влияния на правильность и время выполнения заданий — процент ошибок и среднее время выполнения тестов существенно не различаются.

Однако, показатель сонливости (3,9) был выше без предшествующего отдыха, хотя не оказывал заметного влияния на результаты. Вероятно, подростки довольно устойчивы к недосыпанию. На фоне дневного отдыха самочувствие описывалось респондентами как «хороший уровень бодрости, быстрая реакция, но не максимум; удовлетворительная бодрость» (2-3 балла по Каролинской шкале), в то же время без отдыха самочувствие описывалось как «удовлетворительная бодрость или отсутствия бодрости, незначительная утомленность» (3-4 балла по Каролинской шкале). Субъективные ощущения на фоне дневного отдыха отмечались как «настроение ровное, спокойное, состояние работоспособное»; без предшествующего отдыха самочувствие описывалось как «ощущение небольшой усталости, вялости, снижение настроения».

Таким образом, короткий дневной сон (15-30 мин) не оказывал заметного положительного влияния на улучшение результатов выполнения тестов: средний процент ошибок снизился незначительно, время выполнения теста также незначительно снизилось. Тем не менее, фактор короткого дневного сна определенно вызывал у учащихся существенное улучшение общего самочувствия, настроения, работоспособности, так же позволял повысить уровень бодрости, снять ощущение утомления, что благотворно влияет на здоровье подростков в целом.

Наличие короткого дневного сна при недостаточной продолжительности ночного сна на фоне значительных учебных нагрузок на протяжении учебного года позволяет преодолеть перенапряжение в психоэмоциональной сфере, которое постоянно испытывают старшеклассники, нормализует эмоциональный фон, создает положительный настрой на преодоление трудностей в освоении нового материала, и в целом способствует, хотя и косвенно, повышению выносливости и работоспособности, ведет к достижению лучших результатов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Е.М. Руцкова «Инерция сна»-Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН-Журнал Эффективная фармакотерапия -19/2016
2. Jewett M E, Wyatt J K, Ritz-De Cecco -Time course of sleep inertia dissipation in human performance and alertness J. sleep Res 1999, Vol 8. №1 P1-8
3. Полуэктов М Г, Нарбут А М, Дорохов В Б- Кратковременный дневной сон и консолидация памяти- Журнал неврологии и психиатрии им С С Корсакова 2020г

4. Рамар К., Малхотра Р.К., Карден К.А. и др. Сон необходим для здоровья: позиция Американской академии медицины сна. *J Clin Sleep Med* . 2021. 17 (10): 2115–2119. Продолжительность сна и качество белого вещества у взрослых среднего возраста
5. Кристин Яффе, доктор медицины, Илья Насраллах, доктор медицинских наук , Тина Д. Хоанг, MSPH , Дайан С. Лодердейл, доктор философии , Кристен Л. Кнутсон, доктор философии , Мерседес Р. Карнетон, доктор философии , Ленор Дж. Лаунер, доктор философии , Кора Э. Льюис, доктор медицины, Стивен Сидни, доктор медицины, магистр здравоохранения Сон , том 39, выпуск 9, 1 сентября 2016 г., страницы 1743–1747, <https://doi.org/10.5665/sleep.6104>
6. Когнитивные способности, сонливость и настроение у подростков, частично лишенных сна: исследование необходимости сна Джун С. Ло, доктор философии , Джу Линн Онг, доктор философии , Рут Л.Ф. Леонг, BSSc , Джошуа Дж. Гули, доктор философии , Майкл В.Л. Чи, MBBS Сон , том 39, выпуск 3, март 2016 г., страницы 687–698, <https://doi.org/10.5665/sleep.5552>
7. Потребности детей в сне: есть ли достаточные доказательства, чтобы рекомендовать детям оптимальный сон? Лиза Матриччани, BNurs, Сара Бланден, доктор философии , Габриэль Ригни, бакалавр психологии (с отличием) , Мари Т. Уильямс, доктор философии , Тим С. Олдс, доктор философии Сон , том 36, выпуск 4, 1 апреля 2013 г., страницы 527–534, <https://doi.org/10.5665/sleep.2538>
8. Короткая продолжительность сна и ожирение у китайских подростков. Юньсянь Юй 1, Брэндон С. Лу , Биньян Ван , Хунцзянь Ван , Цзяньхуа Ян , Чжипин Ли , Люлиу Ван , Сюэ Лю , Гэнфу Тан , Хусюнь Син , Сипин Сюй , Филлис Си Зи , Сяобинь Ван
9. Никогда не высыпаюсь: краткая история рекомендаций по сну для детей Лиза Энн Матриччани , Тим С. Олдс , Сара Бланден , Габриэль Ригни , Мари Т. Уильямс
10. Более продолжительный сон и полуденный сон связаны с более высоким риском заболеваемости ИБС у людей среднего и старшего возраста: когортное исследование Dongfeng-Tongji Лянгл Ян, доктор медицины , Ханьдун Ян, доктор философии , Мейан Хе, доктор медицинских наук , Пан, доктор философии , Сюлоу Ли, доктор философии , Синьвэнь Минь, доктор философии , Це Чжан, доктор философии , Чэнвэй Сюй, доктор медицины , Сяоянь Чжу, MS , Цзин Юань, доктор медицинских наук ... Показать больше Сон , том 39, выпуск 3, март 2016 г., страницы 645–652, <https://doi.org/10.5665/sleep.5544>
11. Время ложиться спать: время отхода ко сну, установленное родителями, связано с улучшением сна и дневной активности у подростков. Мишель А. Шорт, VBehavSci (с отличием), Майкл Градисар, доктор философии , Хелен Райт, доктор философии , Леон К. Лэк, доктор философии , Хейли Дохнт, доктор философии, Мэри А. Карскадон, доктор философии Сон , том 34, выпуск 6, 1 июня 2011 г., страницы 797–800, <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1052>
12. А.Т. Быков, Т.Н. Маляренко, А.В. Матюхов, Ю.Е.Маляренко, С.А. Игумнов * МЕДИЦИНА СНА. Современный взгляд на значение сна и его структуру у человека ФГУ «Центральный клинический санаторий им. Ф.Э. Дзержинского
13. Физиологическая роль и клинические эффекты мелатонина. С. Левакова, Е. Боровакова 1 МГМУ им Сеченова -Клинический журнал «Врач» 03.2015
14. Почему депривация сна убивает Йосеф Каплан Дор, Кейши Намбара, Синди Лин, Майкл Э. Гринберг J.Cell 17.06/2020
15. Дневной сон человека М.В. Севастьянова, Н. Г. Метелева Журнал «Современные проблемы и пути их решения в науке, транспорте и образовании» 06.2013

-
16. Требованиям СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания»
 17. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена Т. И Романцева, Г.Е. Волкова Кафедра эндокринологии ММА им И.М. Сеченова Журнал «Ожирение и метаболизм» 02.2005
 18. Дифференцированное влияние раздельного и непрерывного сна на нейроповеденческую функцию и толерантность к глюкозе у подростков с ограниченным сном Джун Си Ло , Дерек С.К. Тван , Свати Карамчеду , Сюан Кай Ли , Джу Линн Онг , Элейн Ван Рейн , Джошуа Дж. Гули, Майкл В.Л. Чи Сон, том 42, выпуск 5, май 2019 г., zsz037, <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz037> Опубликовано: 12 февраля 2019 г.
 19. Циркадные нарушения сна у школьников старших классов крупного промышленного города сибиря. Алексеева А.Н. Жданова В.Н. Шнайдер Н.А. Газенкамф К.А. МБОУ СШ № 144 ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого г. Красноярск, Россия НОЦ «Молодёжная наука», г. Красноярск, Россия 05.2016 г

ПРОГРАММА ПО ПОДГОТОВКЕ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ КАДРОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ И ПРОИЗВОДСТВА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Организация: ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»

Проектная команда: Шишова А.А.¹, Пиняева А.Н., Ивин Ю.Ю., Ковпак А.А.

1. Заведующий лабораторией биохимии

ЦЕЛЬ ПРОГРАММЫ

Основная цель программы – подготовка квалифицированных кадров для работы в различных научных и производственных подразделениях Института полиомиелита.

ЗАДАЧИ ПРОГРАММЫ

Привлечение студентов в сферу исследований и разработок и обучение необходимым навыкам работы на фармацевтическом производстве и в отделах разработки иммунобиологических препаратов.

ПЛАН РЕАЛИЗАЦИИ И СРОКИ

Проект стартовал в октябре 2021 г. Первый выпуск специалистов ожидается в июне 2023 г.

О ПРОГРАММЕ

Стажировка на фармацевтических предприятиях не является чем-то новым и уникальным. Но Программа по подготовке высококвалифицированных кадров для разработки и производства иммунобиологических препаратов в Институте полиомиелита имеет ряд преимуществ, которые сильно отличают её от прочих:

1. Продолжительность 18-24 мес.
2. Только в нашем управлении разработки студент может ознакомиться со всем процессом разработки иммунобиологических препаратов, а не только с отдельным разделом это сложного процесса.
3. За это время студент проходит все практики на учебе на территории нашего Института. Есть договоренности с институтами, подписание договоров по практике уже рутинный процесс;
4. Студент приступает к написанию выпускной квалификационной работы на первом курсе, отчеты по практике напрямую связаны с темой дипломной работы;
5. С первых дней студент, прикреплен к опытному наставнику, который помогает и с практической, и с дипломной работой.
6. Условия прохождения программы позволяют предоставить студентам очных отделений такой график работы, который позволяет совмещать и учебу на очном отделе-

нии, и работу в управлении разработки. Это возможно благодаря тесному сотрудничеству с ВУЗами;

7. Студенты получают официальное трудоустройство и тем самым подключаются к действующим проектам.

Таким образом, управление разработки привлекает студентов в прикладную науку для решения актуальных задач.

На данный момент в программе участвуют студенты из нескольких ВУЗов:

- Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени им. К.И. Скрябина,
- Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова,
- ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств».
- Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

К кандидатам для участия в программе предъявляются следующие требования:

- Последний год обучения в бакалавриате / специалитете, 1й или 2 год обучения магистратуры
- Опыт работы в лаборатории
- Навыки работы с лабораторным оборудованием (ДНК-амплификатор, рН-метр, центрифуги и пр.)
- Уверенный пользователь ПК
- Знание английского языка (не ниже Intermediate)
- Решение нестандартных задач
- Высокая мотивация, желание осваивать новое

Условия прохождения Программы:

- Официальное трудоустройство
- Гибкий график работы (от 15 часов в неделю) с учетом Учебного плана в ВУЗе
- Стабильная заработная плата
- Возможность написания дипломной работы и прохождение практик
- Индивидуальный план развития — индивидуальное задание на период прохождения программы, курирование работ наставником
- Обучение этапам производства иммунологических препаратов
- По результатам прохождения программы возможность заключения постоянного трудового договора на должность микробиолога / технолога / вирусолога
- Общение с признанными экспертами в предметной области
- Молодой и дружный коллектив

В результате проведенного отбора на Программу было принято в октябре 2021 г. 7 студентов, а в 2022 г. в Институте полиомиелита в рамках программы = проходят обучение 14 студентов очной, очно-заочной и заочных форм обучения.

На данный момент студенты задействованы в работах по разработке новых иммунобиологических препаратов, темами их работ являются:

- повышение эффективности очистки иммунобиологических препаратов;
- подбор компонентов для приготовления селективных бессывороточных сред для клеточных культур;
- разработка новых, эффективных и высокочувствительных методик для контроля качества;
- получение и очистка рекомбинантных белков вирусов;
- разработка платформы для получения вирусоподобных частиц.

Темы дипломных работ амбициозны, но они соответствуют амбициозным проектам Управления разработки и внедрения инновационных и полупромышленных технологий.

ПРАКТИКА В НАУЧНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ ИНСТИТУТА ПОЛИОМИЕЛИТА

ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова» предоставляет возможность заниматься молекулярной вирусологией, биохимией, эпидемиологией вирусных заболеваний в рамках прохождения программы. Научное подразделение включает в себя лаборатории, изучающие различные виды вирусных инфекций, механизмы образования новых вирусных штаммов, и взаимодействие вирусов с защитными механизмами клетки.

Все студенты, обучающиеся по программе, проходят обучение у специалистов по каждому направлению.

Уже после первого года обучения многие студенты участвуют в научных конференциях и представляют свои работы.

Ниже приведен список работ, представленных на таких конференциях:

- «Разработка тест-систем для диагностики клещевого энцефалита с использованием рекомбинантных белков» Конференция молодых ученых и специалистов «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) (г. Москва, 01.09.2022 г.) — Юрий Турченко
- «Получение рекомбинантных моноклональных антител человека против вируса SARS-CoV-2 с помощью фагового дисплея». III Объединенный научный форум VII Съезда биохимиков, молекулярных биологов и физиологов России (г. Сочи 3-7 октября 2022г.) — Ольга Шмелева
- «Разработка систем экспрессии и очистки структурных белков вируса «Alongshan». Международная конференция «Ломоносов 2021» (г. Москва, 12-23 апреля 2021г.) — Елена Ермолаева

Данная программа является уникальной в нашей стране. Благодаря возможности совмещать практику в научных лабораториях и в отделениях ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова», занимающихся производством иммунобиологических препаратов, студенты получают опыт разработки инновационных лекарственных средств.

ОБ ИНСТИТУТЕ ПОЛИОМИЕЛИТА

Институт полиомиелита — научно-производственный комплекс, выпускающий медицинскую продукцию для профилактики, диагностики и лечения вирусных заболеваний, крупнейший производитель и экспортер вакцин в России и странах СНГ и компания, имеющая разрешение ВОЗ на поставку вакцин по благотворительным программам по линии агентств ООН (ВОЗ, ЮНИСЕФ, ПАОЗ).

Управление разработки было создано в 2017 г. в Институте Полиомиелита. За короткий период было реализовано несколько крупных проектов. В частности, были разработаны и зарегистрированы две новые вакцины: инактивированная вакцина против полиомиелита ПолиовакСин и инактивированная коронавирусная вакцина КовиВак.



МЕДИЦИНА
МОЛОДАЯ

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА
«МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»

**ПОЛИПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ. НОВЫЕ
ВОЗМОЖНОСТИ В МЕДИЦИНЕ**



РАЗРАБОТКА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИИМПЛАНТИТА

Организация: ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России

Проектная команда: Богачева Н.В.¹, Жукова Э.К.², Тунева Н.А.³

1. Профессор

2. Студентка 4 курса, лечебного факультета

3. Аспирант по направлению подготовки 30.06.01, фундаментальная медицина

ВВЕДЕНИЕ

ОЦЕНКА СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ РЕШАЕМОЙ НАУЧНОЙ ПРОБЛЕМЫ

До настоящего времени в отечественной литературе отсутствовали данные научных исследований по оценке микробиоты периимплантной области. Большинство работ по постимплантационным осложнениям посвящено проблеме изучения несостоятельности остеоинтеграции и хирургическим осложнениям. Не выявлены закономерности между уровнем местного и общего иммунитета организма человека, с одной стороны, и выраженностью постимплантационных осложнений, с другой. Не возникал вопрос о возможности создания вакцинного препарата, разработанного на основе значимых в развитии периимплантита микроорганизмов, направленного на стимуляцию местного иммунитета.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дентальная имплантация занимает лидирующие позиции среди современных методов ортопедического лечения частичного и полного отсутствия зубов с целью протезирования. Соблюдение показаний и общепринятых принципов планирования имплантации обеспечивают долговременный успех на протяжении десятилетий. Однако в последнее время накапливается все больше сведений об осложнениях при постановке имплантатов. Среди них микробная контаминация дентальных имплантатов. По данным, в большей части, зарубеж-ных научных исследований, она является наиболее частой причиной развития периимплантитов, требующей разработку новых профилактических мероприятий.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые по результатам клинико-микробиологического обследования пациентов со стоматологическими имплантатами с использованием методов современного статистического будет проведено обоснование наиболее значимых в развитии периимплантитов микроорганизмов, рекомендованных для включения в состав пробиотика, предназначенного для профилактики и лечения воспалительных осложнений в периимплантной зоне.

Впервые будет получена музейная коллекция статистически значимых в развитии периимплантитов микроорганизмов как задел для дальнейшей разработки иммунобиологического препарата, направленного на профилактику и лечение периимплантитов.

Впервые будут разработаны методические рекомендации по профилактике и лечению микробной контаминации стоматологических имплантатов.

ГЛАВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

На основании клинико-микробиологического обоснования, будет получена музейная коллекция статистически значимых в развитии периимплантитов микроорганизмов как задел для дальнейшей разработки иммунобиологического препарата, направленного на профилактику и лечение периимплантитов. Создание коллекции статистически значимых микроорганизмов в развитии периимплантитов будет являться одним из важных этапов разработки нового иммуномодулятора бактериальной происхождения, направленного на профилактику и лечение микробной контаминации дентальных имплантатов. Результаты клинико-микробиологического исследования будут являться научной базой для разработки методических рекомендаций по профилактике микробной контаминации стоматологических имплантатов.

ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕЙ

Для проведения исследования будут использованы аналитический, экспериментальный, статистический методы.

ФОРМЫ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

Задачи:

1. Обобщить и систематизировать данные отечественной и зарубежной научной литературы по изучению значимости развития микробной контаминации дентальных имплантатов в формировании постимплантационных осложнений и современным подходам к их профилактике.
 2. Провести клиническое, рентгенологическое, иммунологическое, микробиологическое обследование добровольцев с имплантатами в контрольной (не имеющей осложнения на фоне имплантатов) и опытной (имеющей осложнения на фоне имплантатов) группах.
 3. Проанализировать микробиоценоз периимплантных зон у пациентов в контрольной и опытной группах.
 4. На основании полученных экспериментальных данных, используя методы современного статистического анализа, установить клинико-микробиологические закономерности развития периимплантитов и обосновать перечень значимых микроорганизмов, которые будут рекомендованы для включения в состав нового пробиотика бактериального происхождения.
 5. Получить чистые культуры статистически значимых в развитии периимплантитов микроорганизмов для разработки иммунобиологического препарата направленного действия.
 6. Разработать экспериментальный образец иммунобиологического препарата направленного действия на основе инактивированных статистически значимых в развитии периимплантитов микроорганизмов.
- Для решения первой задачи (теоретическое обоснование значимых микроорганизмов в развитии периимплантитов) с использованием аналитических методов будет проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы, в которой от-

ражены данные научного поиска о значимости развития микробной контаминации дентальных имплантатов в формировании постимплантационных осложнений.

- Для решения второй задачи (анализ клинико-рентгенологических и микробиологических показателей у лиц с периимплантатами) будет использована информационная база данных и результаты обследования пациентов стоматологической клиники ООО «Айсберг» г. Кирова и ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все пациенты с имплантатами будут поделены на группы: контрольную (без периимплантитов) и группу с перимплантатами. План обследования пациентов предполагает провести оценку: местного статуса периимплантных зон пациентов по разработанным критериям (оценка гигиены полости рта по индексу Green Vermillion, паодонта — по парадонтальному индексу Russel, степень кровоточивости периимплантной зоны по индексу Muhlemann, состояние костных тканей вокруг имплантатов — по М.З. Миргазизову и др.): рентгенологического состояния периимплантной зоны с использованием компьютерной томографии; иммунного статуса организма добровольца с обязательным проведением общего развернутого анализа крови (уровня популяций Т- и В-лимфоцитов; ФАН, уровня всех иммуноглобулинов) с использованием микролимфоцитотоксического теста, ИФА, микроскопии, гематологического анализатора; общего и ионизированного кальция методом биохимического анализа; микробной контаминации бактериологическим методом и методом постановки ПЦР (для некультивируемых представителей микробной флоры).
- Для решения третьей задачи (обоснование значимых микроорганизмов в развитии периимплантитов) с использованием методов современного статистического анализа полученных экспериментальных данных будет установлена закономерность местных, рентгенологических, иммунологических изменений макроорганизма в зависимости от степени микробной контаминации. По результатам данного этапа будет обоснован перечень статистически значимых микроорганизмов в развитии имеющих нарушения.
- Для решения четвертой задачи (получение чистых культур микроорганизмов статистически значимых в развитии периимплантитов с целью последующего использования при разработке иммунобиологического препарата) формирование коллекции микроорганизмов на базе «Централизованной клинико-диагностической лаборатории» КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница».
- Для решения основной задачи и цели проекта: отработать методику инактивации обоснованных для включения в иммунобиологический препарат микроорганизмов, провести проверку его безопасности и эффективности в условиях *in vitro* и *in vivo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире, когда стоматология вышла на новый уровень, дентальная имплантация стала занимать одно из ведущих мест в решении проблемы дефекта зубных рядов. Однако при постановке имплантатов есть большой риск осложнений, одним из которых является микробная контаминация и развитие мукозитов и периимплантитов. Разработка препарата направленного действия на основе обоснованных, статистически значимых в развитии воспаления пародонта микроорганизмов поможет снизить долю лиц с осложнениями, улучшить долгосрочный прогноз в отношении установленных имплантатов и качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Загорский В.А., Робустова Т.Г. Протезирование зубов на имплантатах. Руководство М.: 2011. 352 с. [Zagorskiy V.A., Robustova T.G. Protezirovanie zubov na implantatah. Rukovodstvo. Moscow, 2011. 352 p. (In Russ.)]
2. Робустова Т.Г. Имплантация зубов (хирургические аспекты). М.: Медицина, 2003. 560 с. [Robustova T.G. Implantatsiya zubov (khirurgicheskie aspekty). Moscow: Medicina; 2003. 560 p. (In Russ.)]
3. Жусев А.И., Ремов А.Ю. Дентальная имплантация. Критерии успеха. М.: Центр дентальной имплантации, 2004. 223 с. [Zhusev A.I., Remov A. Yu. Dentalnaya implantatsiya. Kriterii uspekha. Moscow: Tsentr dentalnoi implantatsii; 2004. 223 p. (In Russ.)]

НОВЫЙ СПОСОБ РЕПАРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Организация: ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

Проектная команда: Варпетян А.М.¹, Самаукина А.М.

1. Студент

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание и изучение коллаген-хитозановой модели регенерата костной ткани в условиях воздействия лазерного излучения.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить поведение коллагена и хитозана под оптическим воздействием.
2. При помощи рентгеновской дифрактомерии изучить структуру геля.
3. На основании полученных результатов предложить новую методику лечения.



Рисунок 1 — Сращивание костной ткани

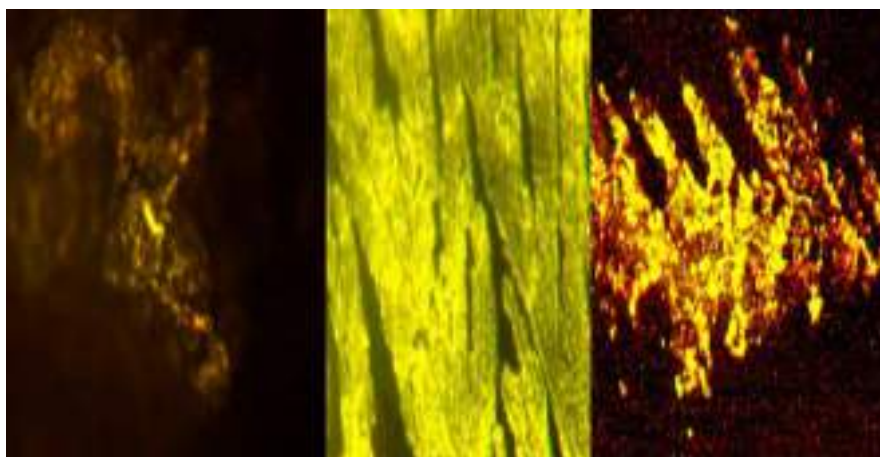


Рисунок 2 — Под скрещенными поляризаторами

РЕНТГЕНОВСКАЯ ДИФРАКЦИЯ

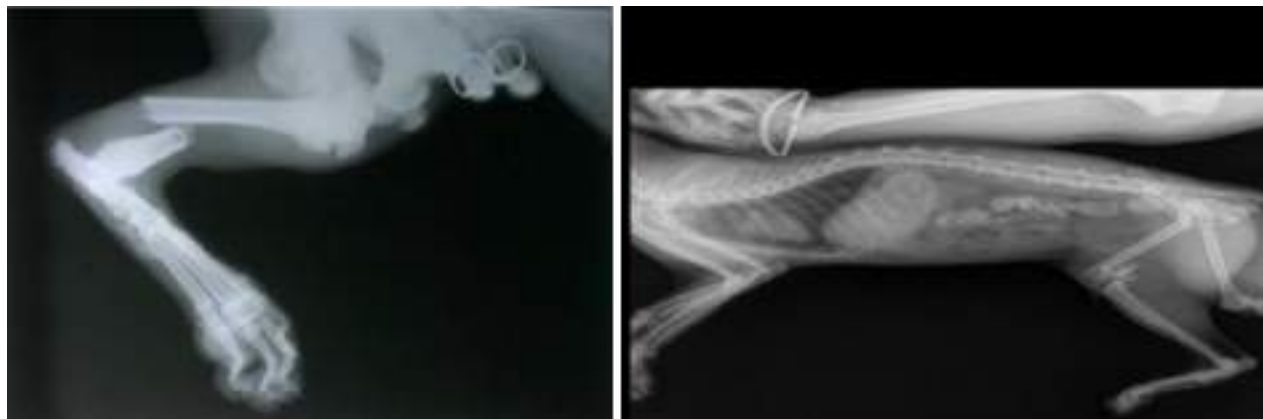


Рисунок 3 — Полный перелом большой и малой берцовой кости со смещением

На основании полученных результатов предлагается новая методика восстановления разрушенных костных и мягких тканей: по сапфировой игле: в место повреждения впрыскивается смесь коллагена и хитозана необходимого состава, а затем по этой же игле вводится лазерное облучение, которое приводит к прочному заживлению в течение нескольких часов.

ВЫВОД

Композиция коллагена и хитозана, кристаллизующаяся в условиях воздействия лазерного облучения зеленого цветового спектра, является перспективным материалом для дальнейшего изучения репарации костной ткани в эксперименте на животных.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Обнаружена ускоренная кристаллизация коллагена под лазерным облучением (проявляющаяся как ориентационное упорядочение молекул).
2. Установлено, что гель коллагена, в котором лазером был создан зародыш кристаллизации, за неделю в темноте кристаллизовался полностью. В то же время гель без зародыша кристаллизации при такой же выдержке в темноте остался в виде геля.
3. Установлено, что при освещении геля коллагена рассеянным белым светом тоже происходит кристаллизация, но при этом образуется много пор.
4. Обнаружена деформация геля коллагена при освещении.
5. Обнаружено нарастание плесени в темноте на геле незакристаллизованного коллагена, в то время как на закристаллизованном коллагене плесень не образовалась.
6. Обнаружена деформация волокон плесени под лазерным облучением и разрушение корочек плесени под действием синего лазера.
7. Обнаружена кристаллизация смеси коллагена и хитозана на стеклянной подложке после ее расплавления синим лазером.
8. Предложена ускоренная методика восстановления разрушенных костных и хрящевых тканей инъекцией коллагено-хитозановых суспензий с лазерным облучением через сапфировые иглы.

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПЕПТИДЭРГИЧЕСКИХ СТИМУЛЯТОРОВ РАНОЗАЖИВЛЕНИЯ

Организация: ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

Проектная команда: Маль Г.С.¹, Смахтин М.Ю.², Смахтина А.М.³

1. Доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии КГМУ
2. Доктор биологических наук, профессор кафедры биологической химии КГМУ
3. Студентка 6 курса лечебного факультета КГМУ

ВВЕДЕНИЕ

С учетом высокой угрозы террористических актов в Российской Федерации и проведением Специальной военной операции на Украине становится крайне актуальной проблема активации репаративной регенерации органов и тканей. Пептидные препараты высоко эффективны и не оказывают токсического влияния на организм, так как расщепляются до аминокислот, которые не являются ксенобиотиками. Кроме того, стимуляция ранозаживления имеет особое значение в спортивной медицине и у людей пожилого возраста, у которых активность восстановительных реакций в органах существенно снижена. Так же сроки восстановления после любой хирургической операции могут быть существенно сокращены при использовании репарантов пролонгированного действия.

Перспективным направлением медицины является модифицирование уже существующих препаратов пептидной природы для синтеза высокоэффективного лекарственного средства с широким спектром показаний к применению.

При воспалении активность протеолитических ферментов возрастает [14], что снижает время полужизни пептидных препаратов. Для этого могут использоваться защитные группировки, которые вводятся в структуру молекулы. Так известна химическая группировка Pro-Gly-Pro — представляющая собой трипептид из пролина (Pro), глицина (Gly) и опять пролина (Pro). Эта группировка используется для защиты пептидного фрагмента АКТГ 4-7 от действия протеаз, что способно увеличить время его полужизни, и, соответственно, его эффективность [2]. Это такой известный в клинике препарат, который называется семакс из группы ноотропов. Но для химического синтеза этой группировки необходимы 3 аминокислоты, что существенно может повысить стоимость конечного продукта.

По данным литературных источников D-аминокислоты также могут ослаблять действие протеаз [15]. При этом использование только одной D-аминокислоты при синтезе новых препаратов — в три раза дешевле, чем при использовании трех аминокислот. Уже сейчас данная технология применяется для синтеза лекарственных средств (лейтрагин, даларгин и другие), что делает возможным вывод на рынок новых фармакологических препаратов, модифицированных D-аминокислотами.

Известен пептидный препарат тимоген (МБНПК ЦИТОМЕД ЗАО (Россия) из группы иммуномодуляторов, применяющийся для профилактики угнетения процессов регенерации, и для коррекции вторичного иммунодефицита. В химическом отношении — это дипептид — глутамил-триптофан (Gly-Trp) [11]. Во время пандемии новой коронавирусной инфекции тимоген был рекомендован к применению для профилактики и комплексной терапии инфекции COVID-19 [1]. В исследовании Леновой И.А. и соавторов *in vitro* была по-

казана высокая эффективность тимогена против вируса SARS-CoV-2, вызывающего новую коронавирусную инфекцию, что подчеркивает перспективность данного фармакологического препарата и его иммуномодулирующих свойств, влияющих на репарацию органов [3].

Также по данным других исследований известны антиоксидантные и иммуностропные эффекты тимогена при кожных ранах и переломах костей, которые были намного выше, чем у сравниваемых пептидов [10, 12, 13]. При этом эффекты его аналогов, модифицированных D-аминокислотами, не известны.

Из данных патентов на изобретения Российской Федерации известно, что тимоген может быть использован в комплексной терапии депрессивного синдрома [9], невроза навязчивых состояний [8], ишемической болезни сердца [5, 6], способен предупреждать развитие аритмии [4], оказывает антигипоксическое действие [7], что свидетельствует о перспективности дальнейшего исследования новых аналогов.

Научная новизна проекта — создание нового фармакологического препарата на основе тимогена, более эффективно стимулирующего ранозаживление по сравнению с известными репаратантами, при использовании защитных групп к действию протеаз.

ГЛАВНАЯ ИДЕЯ ПРОЕКТА

Тимоген — это дипептид, состоящий из L-конфигураций глутаминовой кислоты и триптофана, обладающий иммуномодулирующими свойствами (рисунок 1). Выпускается в виде назального спрея, раствора для внутримышечного введения, крема для наружного применения и порошка для приготовления геля для приема внутрь.

Идея проекта заключается в сохранении основы структуры молекулы тимогена и добавлении к ней D-аминокислоты (например, D-аланина как самой простой и дешевой) для защиты от протеаз.

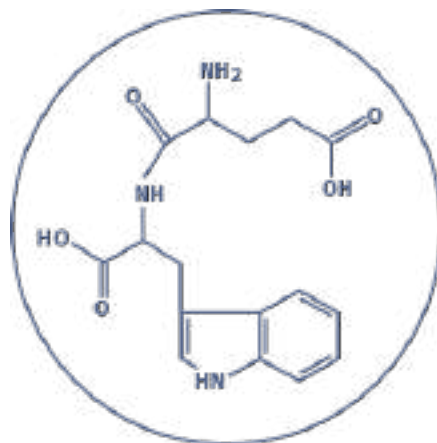


Рисунок 1 — Формула тимогена

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Определить и сравнить репаративную эффективность и другие эффекты применения новых аналогов тимогена, модифицированных D-аланином с N- или C-конца тимогена. Выбрать лучший аналог тимогена для проведения необходимых экспертиз для новых фармакологических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ПРОЕКТА

Предварительно было проведено стартовое исследование на базе НИИ Экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета. У 30 крыс Вистар под хлоралгидратным наркозом на холке моделировалось кожное повреждение стандартного размера 1 см². Экспериментальный аналог тимогена, модифицированный D-аланином (D-Ala) с С-конца молекулы, был синтезирован в НИИ Химии Санкт-Петербургского государственного университета. Пептиды вводились внутривнутрибрюшинно в эквимолярных с тимогеном концентрациях: тимоген — 1 мкг/кг массы тела, аналоги — 1,2 мкг/кг. В НИИ химии Санкт-Петербургского государственного университета был синтезирован второй аналог тимогена, модифицированный D-Ala с N-конца пептида, но его эффекты еще предстоит выявить.

Гистологическое исследование кожных ран проводили по стандартной методике. Оценивали соотношение фибробластов и лимфоцитов, выраженное в процентном соотношении. Статистическая обработка была проведена с использованием границ расхождения доверительных интервалов и непараметрического критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Соотношение лимфоцитов и фибробластов в кожных срезах показало, что аналог тимогена в созданных условиях обладал более выраженным репаративным действием, так как более выражено увеличивал содержание фибробластов по сравнению с тимогеном (таблица 1).

Таблица 1. Эффекты тимогена и его аналога на процентное соотношение лимфоцитов и фибробластов при гистологическом исследовании кожных ран

	Лимфоциты, %	Фибробласты, %
1. Контроль (NaCl) (n=10)	20,7±1,2	29,3±1,2
2. Тимоген (n=10)	25,4±1,6* ¹	29,6±1,7
3. Аналог тимогена (n=10)	24,6±1,4* ¹	34,7±1,5* ^{1, 2}

Примечание -* показывает достоверные отличия ($p < 0,05$), а рядом стоящая цифра — по сравнению с какой группой проводилось сравнение; n – число крыс в группе

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате первичных исследований выявлено усиление выраженности репаративного эффекта при использовании нового химически модифицированного D-аланином с С-конца пептида аналога тимогена. Предстоит выявить другие эффекты и провести сравнительное исследование иммуностропных, антиоксидантных и репаративных эффектов двух новых аналогов тимогена в условиях ран. Наиболее эффективный стимулятор ранозаживления будет предложен для оформления необходимого протокола для новых фармакологических препаратов. Результаты исследований могут быть использованы для стимуляции регенерации и быстрее восстановления военных, спортсменов, пожилых людей, жертв террористических актов и стихийных бедствий, у пациентов после хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Возможные механизмы формирования основных патологических процессов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, их профилактика, коррекция, реабилитация: методические материалы / составители М.Б. Иванов, В.Л. Рейнюк, Е.Б. Шустов и др. — Санкт-Петербург: ФГБУН ИТ ФМБА России, 2020. — 85 с.
2. Королева, С.В. Физиологические эффекты селанка и его фрагментов / С.В. Королева, Н.Ф. Мясоедов // Известия Российской Академии Наук. Серия Биологическая. — 2019. — № 4. — С. 429–438.
3. Местная противовирусная активность препарата «Тимоген», спрей назальный дозированный, в отношении коронавируса SARS-CoV-2 in vitro / И.А. Ленева, В.С. Смирнов, Т.А. Кудрявцева и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 2021. — № 66 (5–6). — С. 11–16.
4. Патент 2076719. Российская Федерация, МПК А61К 35/55. Способ предупреждения аритмии в эксперименте / Резников К.М., Винокурова О.В.; заявитель и патентообладатель Резников Константин Михайлович, Винокурова Ольга Всеволодовна. — № 93042074/14: заявл. 24.08.1993; опубл. 10.04.1997. — 4 с.
5. Патент 2083219. Российская Федерация, МПК А61К 38/05. Средство для предупреждения последствий и осложнений индуцированной ишемии сердца / Резников К.М., Винокурова О.В., Алабовский В.В., Винокуров А.А.; заявитель и патентообладатель Резников Константин Михайлович. — № 93057111/14: заявл. 22.12.1993; опубл. 10.07.1997. — 7 с.
6. Патент 2127117. Российская Федерация, МПК А61К 38/05. Способ лечения ишемической болезни сердца / Филиппова О.В., Резников К.М., Золоедов В.И., Ливренов А.Л.; заявитель и патентообладатель Филиппова Ольга Всеволодовна. — № 96112829/14: заявл. 26.06.1996; опубл. 10.03.1999. — 7 с.
7. Патент 2213571. Российская Федерация, МПК А61К 38/05; А61Р 9/00; А61Р 43/00. Антигипоксическое средство / Филиппова О.В., Золотарев Д.В., Карпова Е.Л.; заявитель и патентообладатель Филиппова Ольга Всеволодовна, Золотарев Дмитрий Владимирович. — № 2001132309/14: заявл. 30.11.2001; опубл. 10.10.2003. — 6 с.
8. Патент 2350331. Российская Федерация, МПК А61К 31/5513; А61К 31/4412; А61К 35/26; А61Р 25/18; А61Р 25/22; А61Г 10/02. Способ лечения невроза навязчивых состояний / Подсевакин В.Г., Кирюхина С.В.; заявитель и патентообладатель Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева. — № 2007126267/14: заявл. 10.07.2007; опубл. 27.03.2009, Бюл. № 9. — 5 с.
9. Патент 2465895. Российская Федерация, МПК А61К 31/135; А61К 31/5513; А61К 35/26; А61К 47/08; А61Р 25/24. Способ лечения депрессивного невроза / Подсевакин В.Г., Кирюхина С.В., Подсевакина С.В.; заявитель и патентообладатель Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева. — № 2011137141/15: заявл. 08.09.2011; опубл. 10.11.2012, Бюл. № 31. — 7 с.
10. Применение регуляторных пептидов: тимогена, даларгина, глицил-гистидил-лизина и их комбинаций для коррекции нейтрофильного звена антиинфекционного иммунитета при переломе бедренной кости / В.Ю. Чердаков, М.Ю. Смахтин, Г.М. Дубровин, И.И. Бобынцев // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2012. — № 2. — С. 40–43.
11. Регистр лекарственных средств (РЛС). Энциклопедия лекарств. — https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5267.htm#pokazaniya (дата обращения 19.10.2022).

12. Синергичное иммуностропное и репаративное действие тимогена, даларгина и регуляторного пептида GLY-HIS-LYS при экспериментальной травме кожи / В.Ю. Чердаков, М.Ю. Смахтин, Г.М. Дубровин, И.И. Бобынцев // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2013. — № 1. — С. 38–42.
13. Смахтин, М.Ю. Влияние регуляторных пептидов и их комбинаций на процессы свободно-радикального окисления при переломах костей / М.Ю. Смахтин, А.А. Чуланова, А.М. Смахтина // Международная научная конференция, посвященная 83-летию Курского государственного медицинского университета «Университетская наука: взгляд в будущее» (2 февраля 2018 года), в двух томах. — Т. II. — Курск: КГМУ, 2018. — С. 149–153.
14. Фурман, Ю.В. Некоторые функции протеолитических ферментов в норме и при патологии / Ю.В. Фурман, М.Ю. Смахтин // Актуальные проблемы социально-гуманитарного и научно-технического знания. — 2017. — № 4 (13). — С. 3-4.
15. D-amino acid substitution enhances the stability of antimicrobial peptide polybia-CP / Fengjing J., Jiayi W., Jinxiu P. et al. // Acta Biochimica et Biophysica Sinica. — 2017. — V. 49, № 10. — P. 916-925.

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО БЕСКЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА ИЗ ПРОВИЗОРНЫХ ОРГАНОВ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЗАЖИВЛЕНИЯ ГЛУБОКИХ РАН (ПОБЕДИТЕЛЬ)

Организация: Военно-Медицинская Академия

Проектная команда: Товпеко Д.В.¹, Калюжная Л.И.²

1. Младший научный сотрудник

2. Старший научный сотрудник

ВВЕДЕНИЕ

Рост количества военных конфликтов, стихийных бедствий, производственных и бытовых травм приводит к увеличению больных с поражениями мягких тканей, кожи и опорно-двигательного аппарата. Обширные или длительно незаживающие раны существенно снижают качество жизни больных, а также увеличивают время и стоимость лечения [1]. Совершенствование методов лечения ран с возможностью предупреждения рубцевания и ускорения регенерации актуально для хирургии, травматологии, комбустиологии и других областей военной медицины и гражданского здравоохранения [2, 3]. Поиск новых высокофункциональных биосовместимых материалов и разработка на их основе тканеинженерных продуктов, способствующих улучшению условий естественного течения раневого процесса и сокращению сроков заживления ран с целью достижения положительного функционального и косметического результата в отдаленном периоде, определяют актуальность исследований в данной области [1–3].

Тканевая инженерия представляет собой наиболее перспективное направление медицинской биотехнологии и регенеративной медицины. Методы тканевой инженерии направлены на создание тканеинженерных конструкций для имплантации/трансплантации с применением биосовместимых материалов самостоятельно или в сочетании с клетками (клеточными линиями) [4–6].

Биосовместимый материал должен быть структурно и функционально близким к нативной структуре заменяемого органа или ткани, а также способствовать адгезии, пролиферации и дифференцировке клеток, заселенных искусственно на этапе изготовления либо естественным путем непосредственно в организме [6]. Перспективными для тканевой инженерии считаются материалы на основе естественного внеклеточного матрикса (ВКМ), поскольку они сохраняют состав нативной ткани и обладают сходными концентрациями и соотношениями основных структурных и функциональных компонентов [4, 7, 8].

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС — ОСНОВА ДЛЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ

ВКМ представляет собой динамическую трехмерную сеть, основными макромолекулярными составляющими которой являются коллагены, фибронектин, ламинины, эластин, протеогликаны и гликозаминогликаны (GAG) [8, 9]. Состав, организация и структура ВКМ для каждой ткани являются высокоспецифическими и определяют ее физические, биохимические и биомеханические свойства [9]. Компоненты ВКМ играют важную роль в мо-

билизации факторов роста, хемокинов, цитокинов и регулирования адгезии, миграции, дифференцировки и пролиферации клеток, обеспечивая им структурную и биохимическую поддержку, необходимые для морфогенеза и гомеостаза тканей [6, 7].

КОЛЛАГЕН

Коллагены составляют примерно 30% от общей белковой массы у млекопитающих, что делает их наиболее распространенным белком [8, 10]. Коллаген начинает синтезироваться в рибосомах фибробластов и гладкомышечных клеток, а для некоторых типов коллагена — хондроцитов, эндотелия и даже эпидермоцитов, в виде молекулы-предшественника, проколлагена, который подвергается обширной посттрансляционной модификации уже во внеклеточном матриксе с образованием семейства из не менее 28 типов коллагена с разнообразной надмолекулярной структурой и функциями [9, 12]. Более 90% всего коллагена высших организмов приходится на коллагены I, II и III типов [9]. Первоначально считалось, что коллагены выполняют исключительно структурную функцию внутри ВКМ, однако было показано, что они также являются модуляторами клеточной адгезии, пролиферации и миграции [8, 11]. Таким образом, они служат как ключевым структурным, так и сигнальным компонентом ВКМ.

Тройная спиральная структура характерна для всех типов коллагена и состоит из трех полипептидных цепей, соединенных водородными связями, каждая из которых содержит повторяющийся аминокислотный (aa) мотив: Gly-Xaa-Yaa, где X и Y — любые другие аминокислоты, среди которых наиболее часто встречаются пролин или гидроксипролин [10, 12]. Это атипичное содержание гидроксипролина действует как отличительный маркер коллагена и используется в биологических анализах для идентификации коллагена [13].

Коллаген I, II и III типов считается фибриллярным коллагеном. Как основной компонент всех соединительных тканей, фибриллярный коллаген составляет около 55% сухой массы кожи, 25–40% сухой массы суставного хряща, 70% сухой массы скелетных мышц и 80–90% сухой массы костей [13]. Образующие фибриллы коллагены играют структурную роль в поддержании архитектуры ткани и механической стабильности [10].

Коллаген IV типа является ключевым структурным компонентом базальных мембран и относится к сетеобразующим коллагенам. Он выполняет решающую роль в поддержании структурной целостности базальной мембраны и ее механической стабильности, а также является лигандом для интегринов, рецепторов на поверхности клеток, обеспечивая клеточную адгезию, миграцию, пролиферацию и дифференцировку [10, 11].

ЛАМИНИН

Ламинин является структурным адгезивным гликопротеином ВКМ и ключевым компонентом базальной мембраны, существующим в виде гетеротримера, состоящий из α -, β - и γ -цепей, каждая из которых кодируется отдельными генами [8, 15]. После трансляции эти три мономера самособираются и обычно образуют крестообразную форму с тремя короткими плечами и одним длинным спиральным доменом. Эти домены содержат множественные сайты связывания с рецепторами как интегриновой, так и неинтегриновой природы [15]. Знания о различных рецепторах ламинина и о том, как они передают сигналы через внутриклеточные пути, остаются ограниченными, но установлено, что ламинины способны модулировать клеточные фенотипы во время эмбрионального морфо- и органогенеза, а также оказывать влияние на процессы миграции и адгезии клеток в постнатальном развитии

[14]. Гликопротеины семейства ламининов являются составной частью базальной мембраны и играют существенную роль в формировании и поддержании ее структуры [8].

ЭЛАСТИН

Эластин является гидрофобным фибриллярным белком, который обязан своими характерными эластичными свойствами обширному ковалентному сшиванию структуры. Мономером, из которого образуется зрелый нерастворимый белок, является тропоэластин, секретируемый фибробластами, гладкомышечными клетками, эндотелиальными клетками, клетками респираторного эпителия, хондроцитами и кератиноцитами [9]. Эластин является особенно важным компонентом стенок кровеносных сосудов, кожи, легких, сердца, сухожилий, связок, мочевого пузыря и эластичной хрящевой ткани (например, ушной раковины, гортани, надгортанника) [8].

Производство эластина с возрастом снижается [16]. Кроме того, организм не может полноценно восстановить эластичные волокна, которые со временем повреждаются или постепенно деградируют. Ткани становятся слишком жесткими, что может стать причиной развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких и кожи [8, 16].

ФИБРОНЕКТИН

Фибронектин принадлежит к семейству адгезивных белков ВКМ. Структурно он представляет собой димерный высокомолекулярный гликопротеин, состоящий из двух практически идентичных полипептидных субъединиц, ковалентно связанных друг с другом дисульфидными мостиками на С-концевой части молекулы [8]. Выделяют два основных типа фибронектина: (1) растворимый фибронектин, который является основным компонентом плазмы крови и синтезируется гепатоцитами, и (2) нерастворимый клеточный фибронектин, который синтезируется фибробластами, глиальными и эпителиальными клетками и существует в виде фибриллярных структур в ВКМ [17, 18]. Мономеры фибронектина состоят из трех типов гомологически повторяемых модулей: тип I, II и III, кодируемые одним геном [17]. Молекулы фибронектина взаимодействуют со многими другими белками ВКМ, а также факторами роста, GAG и рецепторами клеточной поверхности. Эти связи обеспечивают ключевые механические и химические сигналы для индукции специфического поведения клеток, включая дифференцировку и эпителиально-мезенхимальный переход, а их неправильная регуляция способствует рубцеванию, онкогенезу, фиброзу и дефектам развития [18].

ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ

GAG представляют собой семейство неразветвленных полисахаридов, состоящих из основных повторяющихся дисахаридных звеньев: из остатков аминсахара (N-ацетил-D-галактозамин или N-ацетил-D-глюкозамин) и гексуриновой кислоты (D-глюкуроновая или L-идуроновая) [8, 13]. GAG способствуют физической целостности внеклеточного матрикса благодаря их взаимосвязи с белками ВКМ.

На основании химической структуры различают несколько основных групп GAG: гепарин, гепарансульфат, кератансульфат, хондроитинсульфат/дерматансульфат и гиалуриновая кислота [8, 13]. Хотя, по сути, это основной мотив повторяющихся дисахаридных звеньев, GAG демонстрируют структурную гетерогенность и, следовательно, могут иметь разные функции за счет вариаций длины цепи и степени ацетилирования и сульфатирования саха-

ров [8]. Функции GAG варьируются от увеличения прочности на растяжение и сопротивления сжатию, связывания факторов роста и воспалительных цитокинов, влияния на поток жидкости в тканях, естественное сшивание различных компонентов внеклеточного матрикса и минерализацию костей [8, 9, 13].

ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОСОВМЕСТИМОГО МАТЕРИАЛА

Одним из наиболее широко применяемых и эффективных методов создания безопасного и биосовместимого неиммуногенного материала на основе естественного ВКМ является технология децеллюляризации, заключающаяся в удалении клеточных антигенов и других иммуногенных компонентов из соответствующих органов и тканей при сохранении основных структурных и композиционных свойств внеклеточного матрикса [1, 6, 7].

На сегодняшний день на глобальном рынке существует несколько различных препаратов на основе децеллюляризованного ВКМ алло- или ксеногенного происхождения. Несмотря на многообещающие результаты исследований их эффективности и безопасности, нередки сообщения о возникающих осложнениях при их применении в клинических условиях [3, 19]. Чаще всего это связано с недостаточным удалением клеточного материала и используемых при их изготовлении реагентов [19, 20]. В связи с чем поиск биосовместимого материала и оптимизация протокола его децеллюляризации все еще продолжаются.

Ранее в литературе было продемонстрировано, что децеллюляризованный внеклеточный матрикс из соединительной ткани пуповины человека способствует восстановлению и регенерации хрящей [21], печени [22], нервной ткани [20] и ран кожи [3]. Вартонов студень пуповины человека представляет собой твердую слизистую соединительную ткань внеэмбрионального происхождения, сохраняющую особенности эмбрионального фенотипа, которые проявляются в быстрой регенерации поврежденной ткани и безрубцовом заживлении ран плода. В его составе присутствуют различные типы коллагена (I, III, IV и V), гиалуроновая кислота высокой молекулярной массы и обилие разнообразных регуляторных факторов [3, 20–24].

Таким образом, пуповина человека является наиболее подходящим высокорегенеративным и доступным биоматериалом гомологичного происхождения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ПОЛУЧЕНИЕ ДОНОРСКОГО МАТЕРИАЛА

Для изготовления бесклеточного матрикса использовали пуповины человека, полученные от здоровых доношенных новорожденных после самопроизвольных родов с информированным согласием доноров. Все манипуляции с материалом осуществляли в соответствии с руководящими принципами, утвержденными локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (протокол № 230 от 17.12.2019). Все доноры исследованы на наличие инфицирования вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита типа А и В, цитомегаловирусом и сифилисом. Полученные образцы пуповин транспортировали в стерильном физиологическом растворе и замораживали при температуре -20°C .

ПРОЦЕСС ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИИ

Образцы пуповины человека перед процессом децеллюляризации несколько раз промывали деионизованной водой (Аквафор, Россия) для удаления компонентов крови, стерилизовали 3% раствором перекиси водорода и препарировали в ламинарном шкафу с соблюдением правил асептики, извлекая вену и артерии. Затем Вартонов студень пуповины человека вместе с покрывающей его оболочкой подвергали механическому фрагментированию и гомогенизации (gentleMACSTM Dissociator, Milteniy Biotech, Германия). Децеллюляризацию осуществляли детергентным методом с использованием стерильных растворов с содержанием додецилсульфата натрия (SDS, Биолот, Россия) 0,01% и 0,05% в течение 24 ч при комнатной температуре в шейкере ES-20/60 (Biosan, Латвия) при скорости вращения 180 об/мин. По окончании децеллюляризации образцы подвергали многократной отмывке деионизованной водой и фосфатным буферным раствором (pH=7,4) с целью удаления детергента и открепившихся клеток. Полученный материал лиофилизировали (VaCo 5-II, ZIRBUS Technology, Германия), стерилизовали ультрафиолетом в боксе микробиологической безопасности БМБ-II-«Ламинар-С»-1,5 NEOTERIC (Lamsystems, Россия) мощностью потока UV-C излучения 12 Вт в течение 15 мин и хранили герметично упакованным при температуре -20°C.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИСУТСТВИЯ КЛЕТОЧНЫХ ЯДЕР

Образцы лиофилизированных продуктов, приготовленных с использованием детергентов разной концентрации, а также лиофилизированный материал нативной пуповины заливали в парафин (станция для заливки биологических тканей парафином HistoStar, Thermo Fisher Scientific, США) и изготавливали срезы толщиной 0,5 мкм (автоматический ротационный микротом в комплекте с системой переноса срезов STS HM 355S Thermo Fisher Scientific, США) с последующей депарафинизацией, гидратацией, окрашиванием флуоресцентным красителем 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI, Invitrogen, Paisley, Великобритания) и гематоксилином и эозином (H&E, Histolab, Швеция). Препараты анализировали с помощью лазерного сканирующего микроскопа Zeiss LSM-880 (Carl Zeiss, Германия).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДНК

Количественную оценку содержания ДНК в нативных и децеллюляризованных тканях проводили с использованием коммерческого набора для выделения ДНК DU-250 (Биолаб-микс, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Исследование материала осуществлялось на спектрофотометре NanoDrop One (Thermo Fisher Scientific, США).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ SDS

Количественно SDS определяли масс-спектрометрически методом внешнего стандарта. Вкратце, к навескам исследуемых образцов (10-20 мг) добавляли 1 мл деионизованной воды (Milli-Q, Millipore, США) и расщепляли 20 мкл протеиназы К (Диаэм, Россия) в течение 1 ч при 56°C до полного растворения. Для построения калибровочной кривой готовили стандартные растворы с заданными концентрациями. Аликвоты стандартов и исследуемых образцов вводили в масс-спектрометр последовательно при помощи стеклянного шприца Гамильтон со скоростью 180 мкл/ч. Масс-спектры регистрировали с использованием масс-спектрометра maXis impact (Bruker, Герма-

ния) с масс-анализатором на основе времяпролётной трубки и источником ионов Apollo (ESI), оснащённым системой ионизации электроспреем при атмосферном давлении. Масс-спектры записывались в режиме регистрации отрицательно заряженных ионов в диапазоне m/z 50-1300. Пик при m/z 265 может быть отнесен к молекулярному иону SDS ($C_{12}H_{25}SO_4^-$). Использовали оптимальные параметры ионного источника, обеспечивающие максимальную интенсивность масс-спектров исследуемых препаратов на наличие ионов SDS и установленные в результате предварительных экспериментов: напряжение на капилляре 4500 В; давление газа-распылителя 2,0 бар; температура газа-осушителя 220 °С; скорость потока газа-осушителя 8 л/мин.

Управление масс-спектрометром, сбор и обработку данных осуществляли, используя программное обеспечение *otofControl* (Bruker, Германия).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ

Сульфатированные и несulfатированные GAG количественно определяли в образцах с использованием колориметрического метода окрашиванием альциановым синим. К образцам добавляли 1 мл 0,5% (масса/объем) альцианового синего 8GX (PanReac AppliChem, Испания) в 0,1М HCl (pH 1,5 или pH 2,5) и инкубировали в течение ночи на шейкере (250 об/мин). После центрифугирования (10 мин при 12000 g Avanti JXN-30, Beckman Coulter, США) супернатант удаляли и к образцам добавляли 250 мкл 6М HCl, инкубировали при комнатной температуре в течение ночи на шейкере ES-20/60 (Biosan, Латвия) при скорости вращения 250 об/мин и измеряли оптическую плотность экстрагированного альцианового синего при 600 нм на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Япония). Концентрации сульфатированных и несulfатированных GAG определяли в соответствии со стандартным диапазоном хондроитина сульфата натрия (Sigma-Aldrich, Германия) (альциановый синий pH 1,5) и стандартным диапазоном гиалуроната натрия (Thermo Fisher Scientific, США) (альциановый синий pH 2,5) соответственно.

СКАНИРУЮЩАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ

Исследование морфологии поверхности образцов произведено с помощью растрового электронного микроскопа JSM-7001F (Jeol, Япония) в режиме вторичных электронов при ускоряющем напряжении 5 кВ и токе пучка 10 мА. Для обеспечения стока заряда методом магнетронного распыления на установке Emitech K950 (Quorum Technologies, Великобритания) наносили слой золота толщиной 30 нм.

МЕТОДИКА ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ С ПРЕОБРАЗОВАНИЕМ ФУРЬЕ

Регистрацию инфракрасных спектров нативной пуповины и бесклеточных продуктов из пуповины осуществляли на инфракрасном спектрометре с преобразованием Фурье (FTIR) IR Prestige-21 (Shimadzu, Япония), в режиме пропускания и усреднением 100 сканирований в диапазоне 4500-650 см⁻¹, со спектральным разрешением 2 см⁻¹.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для статистической обработки данных использовали пакет SPSS v.23. В случае распределения признака, отличного от нормального, результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [IQR]), минимального и максимального значений (Min-Max). Попар-

ные сравнения для независимых выборок проводили с помощью критерия Манна-Уитни, за уровень статистической значимости для данных критериев принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Минимальными критериями качественной децеллюляризации считают: количественное содержание двухцепочечной ДНК менее 50 нг/мг сухого веса ВКМ; содержание фрагментов ДНК длиной менее 200 пар нуклеотидов; отсутствие видимого ядерного материала в тканевых срезах при окрашивании DAPI и H&E [25].

Анализ окрашенных DAPI образцов тканеинженерных продуктов, изготовленных с помощью растворов разных концентраций, показал отсутствие клеточных ядер по сравнению с материалом нативной пуповины (рисунок 1А-С). Гистологическая оценка не показала ядерного или цитоплазматического окрашивания в децеллюляризованной ткани (рисунок 1D-F).

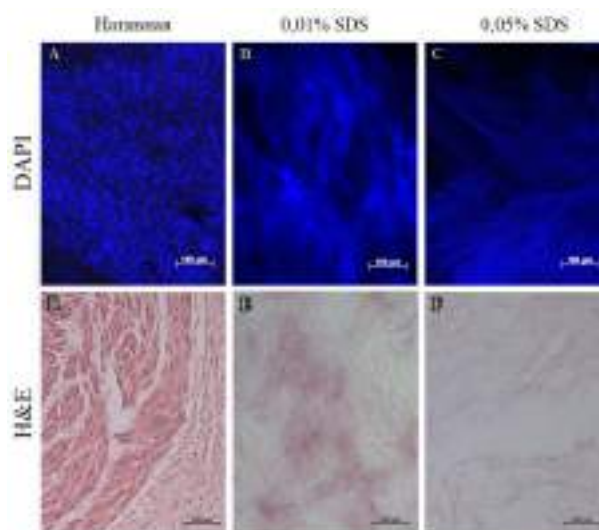


Рисунок 1 — Результаты окрашивания DAPI образцов нативного биоматериала пуповины (А) и после обработки с использованием растворов SDS с концентрацией 0,01% (В) и 0,05% (С). Шкала: 100 мкм. Результаты гистологического окрашивания H&E образцов нативного биоматериала пуповины (D) и после обработки с использованием растворов SDS с концентрацией 0,01% (E) и 0,05% (F). Шкала: 200 мкм.

Количественное определение концентраций ДНК в тканеинженерных продуктах соответствовало минимальным критериям качественной децеллюляризации (рисунок 2).

Предложенная нами процедура децеллюляризации независимо от примененных концентраций детергента соответствует общепринятым критериям, минимизирующим риск возникновения иммунных реакций. Однако преимущество использования 0,01% раствора SDS перед 0,05% раствором становится очевидным при сравнении остаточных концентраций детергента и количества сульфатированных и несulfатированных GAG в конечном продукте.

Количественное определение остаточных концентраций SDS осуществляли методом масс-спектрометрического анализа. Различие остаточного содержания SDS в полученных продуктах при использовании растворов с концентрацией SDS 0,01 и 0,05% было статистически значимо (рисунок 3).

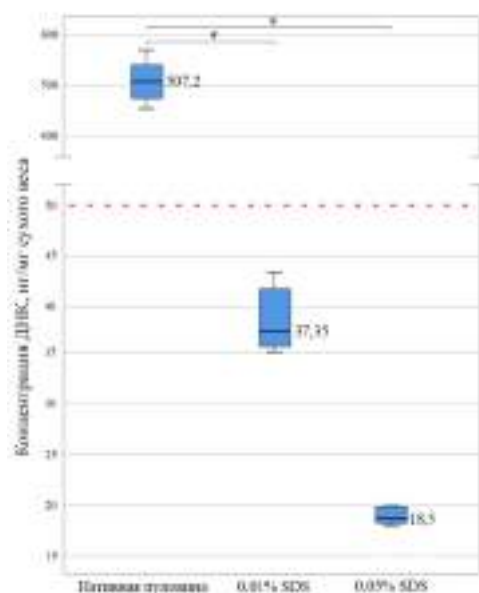


Рисунок 2 — Содержание ДНК в образцах нативной пуповины и после обработки с использованием растворов SDS с концентрацией 0,01% и 0,05%. * — различия статистически значимы, $p = 0,005$. Красная пунктирная линия указывает на порог успешной децеллюляризации — 50 нг/мг сухого веса.

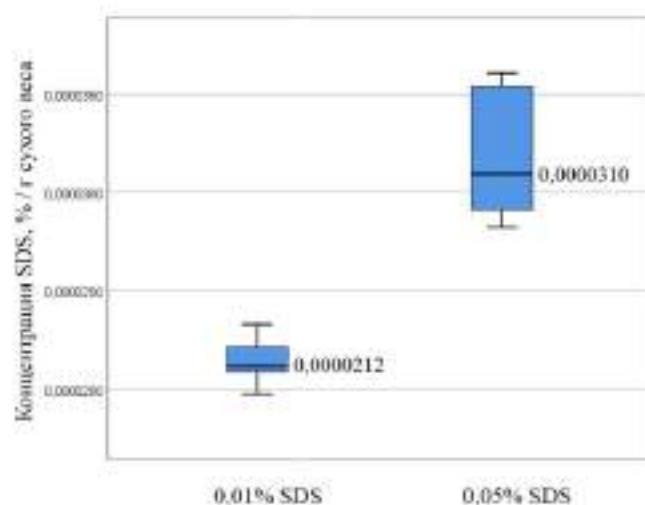


Рисунок 3 — Количественная характеристика содержания SDS в бесклеточных продуктах, изготовленных с использованием растворов SDS с концентрацией 0,01% и 0,05%, $p = 0,002$.

Сообщалось, что разные типы клеток могут иметь разные пороги концентрации, индуцированной детергентом цитотоксичности [26, 27]. Пороговое значение составляет 0,002% для клеток бронхиального эпителия, фибробластов легких и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека и 0,00012% для клеток эндотелия легочных сосудов человека [27]. Концентрации SDS, превышающие 0,003%, были токсичными для мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани кролика, и их жизнеспособность при 0,003% составляла всего 49,4%. Однако жизнеспособность линии клеток эмбриональной почки человека НЕК 293 при концентрации SDS 0,003 и 0,001% составляла 87,4 и 85,4% соответственно [26]. Полученные нами концентрации значительно ниже описанных для различных клеточных линий порогов, что позволяет ожидать отсутствие токсичности бесклеточных продуктов из пуповины человека.

Сохранность и стабильность структурных и функциональных компонентов после процедуры децеллюляризации тканей оценивали методом FTIR-спектроскопического анализа (рисунок 4).

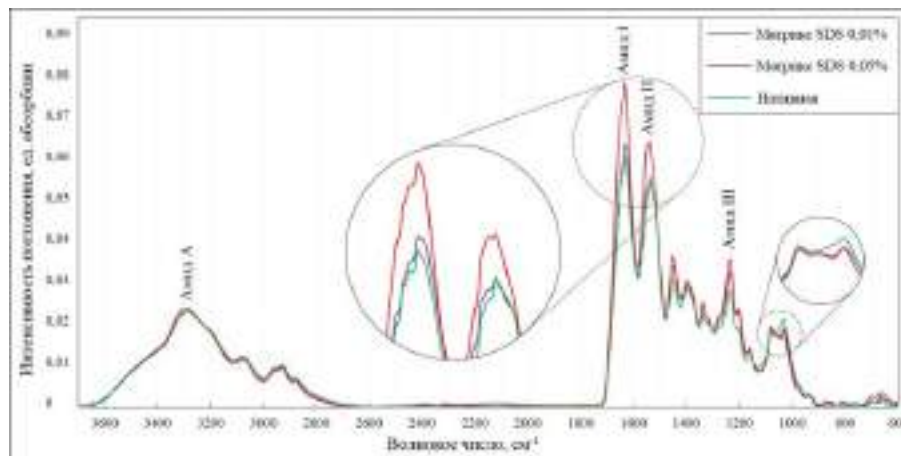


Рисунок 4 — Спектры FTIR нативной и децеллюляризованной пуповины (матрикса) после обработки растворами SDS разных концентраций

Соответствие характеристических частот поглощения в спектрах определенным связям и химическим группам выполнялось на основании анализа данных из литературы [12, 23, 24]. Общий вид полученных спектров хорошо согласуется с литературными данными для коллагена [12]. Действительно, спектры бесклеточного продукта и нативного Вартонова студня пуповины человека показали основные полосы поглощения при 3300–3280 см⁻¹ (амид А — валентные колебания NH-связей), 1645–1630 см⁻¹ (амид I — валентные колебания связей C=O), 1550–1535 см⁻¹ (амид II — составные частоты деформационных колебаний NH-связей и валентных колебаний CN-связей) и 1250–1230 см⁻¹ (амид III — валентные колебания связей CN и плоскостные деформационные колебания связей NH), свойственные колебаниям функциональных групп, присутствующих в молекулах коллагенов. Перераспределение относительных интенсивностей, чувствительных к вторичной структуре коллагена полос амида I и II, может свидетельствовать о потенциальном изменении исходной структуры молекул коллагенов при децеллюляризации [23]. Спектры также демонстрируют полосы поглощения между 1100 и 1005 см⁻¹, которые возникают в основном из-за валентных колебаний связей C-O и C-O-C, характерных для молекул коллагенов и GAG [12, 23, 24]. Более низкая их относительная интенсивность поглощения в спектрах продуктов, децеллюляризованных растворами разных концентраций детергента, по сравнению со спектрами нативного биоматериала, предположительно указывает на некоторое снижение содержания GAG, что нам удалось подтвердить количественно.

Содержание сульфатированных и несulfатированных GAG было проанализировано колориметрическим методом. Статистически значимого снижения содержания сульфатированных GAG при обработке раствором SDS в концентрации 0,01% выявлено не было ($p = 0,07$), но снижение было значимым при обработке 0,05% раствором SDS ($p = 0,013$) (рисунок 5). Выявлено статистически значимое снижение концентрации несulfатированных GAG при обработке растворами 0,01% SDS ($p = 0,049$) и 0,05% ($p = 0,009$). Однако содержание несulfатированных GAG при обработке раствором SDS в концентрации 0,01% оказалось статистически значимо выше ($p = 0,003$), чем при обработке раствором SDS в концентрации 0,05% (рисунок 6).

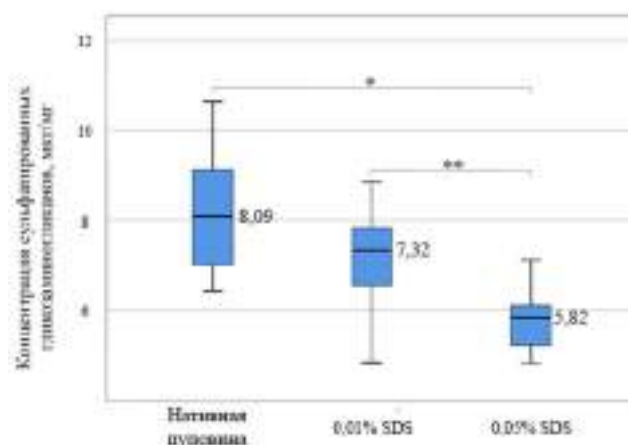


Рисунок 5 — Количество сульфатированных гликозаминогликанов в образцах нативной пуповины и после обработки с использованием растворов SDS с концентрацией 0,01% и 0,05%, различия статистически значимы: * — $p = 0,013$, ** — $p = 0,043$.

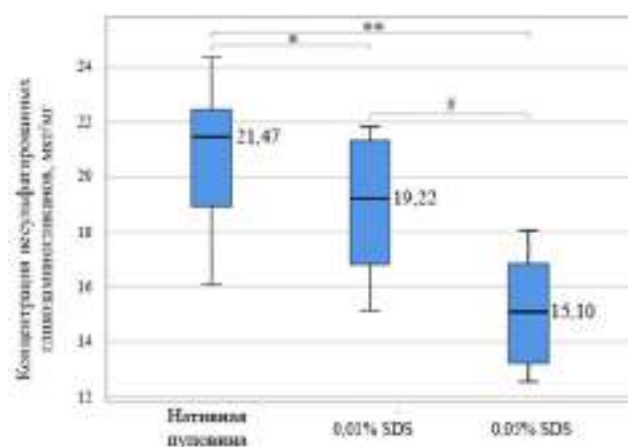


Рисунок 6 — Количество несulfатированных гликозаминогликанов в образцах нативной пуповины и после обработки с использованием растворов SDS с концентрацией 0,01% и 0,05%, различия статистически значимы: * — $p = 0,049$, ** — $p = 0,009$, # — $p = 0,003$.

Рельеф поверхностей и структуру полученного продукта исследовали с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) (рисунок 7).

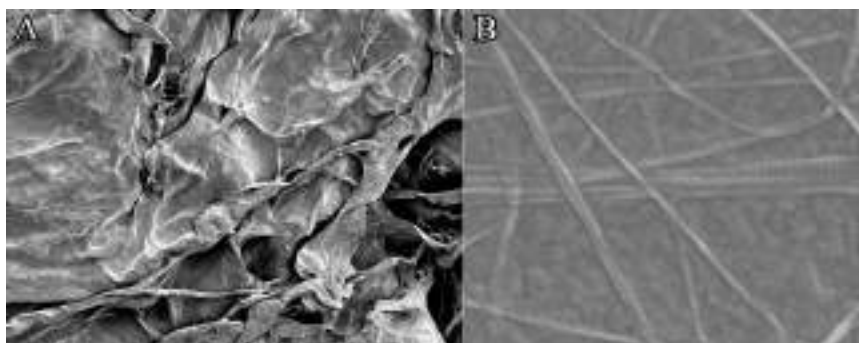


Рисунок 7 — СЭМ-изображения поверхности децеллюляризованного продукта, полученного при обработке раствором SDS в концентрации 0,01% (А). При большом увеличении видны коллагеновые фибриллы с ярко выраженной нативной структурой (В).

Различий в структуре волокон, числе и размерах пор матриц, изготовленных разными концентрациями детергента, выявить не удалось. Лиофилизированный матрикс обладает гетерогенной пористостью. Размеры пор варьировали от 50 мкм до 800 мкм, что выявило микро- и макропористость материала. Поры диаметром от 20 до 125 мкм обеспечивают оптимальные условия для миграции в матрикс клеток и их последующей адгезии и дифференцировки, тогда как поры диаметром более 140 мкм важны для стимуляции ангиогенеза, образования структурированных тканей и диффузии внеклеточной жидкости [28, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заживление ран представляет собой сложный динамический и строго регулируемый биологический процесс, в котором принимают активное участие различные типы клеток, а также растворимые и нерастворимые компоненты, составляющие ВКМ [30–32]. Протеолиз ВКМ в ответ на сигналы от микроокружения приводит к локальному высвобождению различных факторов роста, иммобилизованных и изолированных внутри протеогликанов ВКМ и белковой сети, включая фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), и тем самым модулируя процесс заживления ран. Кроме того, белки ВКМ являются ключевыми компонентами в формировании ниши для стволовых клеток [31]. Активное участие во всех фазах заживления ран также принимают GAG, способные связываться с различными факторами роста и цитокинами, увеличивая их локальную концентрацию и регулируя активность [20, 32, 33]. Например, сульфатированные GAG хондроитин- и дерматансульфат могут регулировать активность FGF и стимулировать выработку оксида азота, что, в свою очередь, может модулировать ангиогенез, тогда как гепарансульфат может стимулировать высвобождение интерлейкина-1 (IL-1), IL-6, простагландина E2 и TGF- β и способствовать модуляции их проангиогенных эффектов в тканях [33, 34]. Несульфатированный GAG гиалуроновая кислота принимает активное участие во многих процессах заживления ран и регенерации тканей. Ее биологическая активность и функции зависят от молекулярной массы [32]. Известно, что кожные раны плодов млекопитающих на ранних сроках гестации заживают без признаков рубцевания и с полным восстановлением нормальной архитектуры кожи, что связано с высокими общими уровнями гиалуроновой кислоты [34]. Сохранение состава и соотношений основных структурных и функциональных компонентов естественного ВКМ, образование и высвобождение биологически активных веществ в процессе его биодеградации в зоне имплантации позволяет использовать такой материал в качестве самостоятельного бесклеточного продукта.

Разрабатываемая нами технология обработки пуповины человека основана на использовании детергентного метода децеллюляризации с применением растворов SDS различных концентраций. Предложенные нами алгоритмы просты в использовании, так как не предусматривают многоступенчатой обработки и позволяют получить биосовместимый материал с минимальным количеством клеток. При этом применение наименьшей концентрации SDS позволило сохранить важные с точки зрения их регенеративного потенциала GAG в полученном продукте при существенно меньшей остаточной концентрации детергента. Также ранее в нашей лаборатории в бесклеточном продукте из пуповины человека, изготовленным с использованием 0,05% раствора SDS, было иммуногистохимически выявлено присутствие коллагена IV типа и ламинина, которые особенно важны для процессов адгезии клеток и эпителизации раны [28].

Таким образом, изготовленный из природного биоматериала гомологичного происхождения бесклеточный продукт является потенциально неиммуногенным и нетоксичным, об-

ладает гетерогенной пористостью и сохраняет присущие пуповине основные структурные и функциональные компоненты, важные для процессов регенерации и заживления ран.

Дальнейшие этапы исследования будут посвящены комплексной оценке состава бесклеточного продукта из пуповины человека, а также изучению биосовместимости и биодеградации при имплантации *in vivo*, тканевой реакции на имплантацию и регенерации поврежденных тканевых структур в участке имплантации.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ:

1. Decellularized tissues for wound healing: towards closing the gap between scaffold design and effective extracellular matrix remodeling / V.A. Solarte David [et al.] // *Front. Bioeng. Biotechnol.* — 2022. — Vol. 10. — P. 821852. doi: 10.3389/fbioe.2022.821852
2. Regenerative and antibacterial properties of acellular fish skin grafts and human amnion/chorion membrane: implications for tissue preservation in combat casualty care / S. Magnusson [et al.] // *Mil. Med.* — 2017. — Vol. 182, №S1. — P. 383-388. doi: 10.7205/MILMED-D-16-00142
3. Beiki B. Fabrication of a three-dimensional spongy scaffold using human Wharton's jelly derived extra cellular matrix for wound healing / B. Beiki, B. Zeynali, E. Seyedjafari // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* — 2017. — Vol. 78. — P. 627-638. doi: 10.1016/j.msec.2017.04.074
4. Decellularized extracellular matrices for tissue engineering applications / H. Elmashhady [et al.] // *Electrospinning.* — 2017. — Vol. 1, №1. — P. 87-99. doi: 10.1515/esp-2017-0005
5. Cesur N.P. Decellularization of tissues and organs / N.P. Cesur, V. Yalman, N. Laçın Türkoğlu // *Cumhuriyet Medical Journal.* — 2020. — Vol. 42, № 2. — P. 192-197. doi: 10.7197/cmj.vi.609592
6. Extracellular matrix scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine / S. Yi, F. Ding, L. Gong, X. Gu // *Current stem cell research & therapy.* — 2017. — Vol. 12, № 3. — P. 233-246. doi: 10.2174/1574888X11666160905092513
7. Decellularized extracellular matrix for tissue engineering (review) / E.V. Isaeva [et al.] // *Sovremennye tehnologii v medicine.* — 2022. — Vol. 14, №3. — P. 57. doi: 10.17691/stm2022.14.3.07
8. Bandzerewicz A. Into the tissues: extracellular matrix and its artificial substitutes: cell signalling mechanisms / A. Bandzerewicz, A. Gadomska-Gajadur // *Cells.* — 2022. — Vol.11, №5. — P. 914. doi: 10.3390/cells11050914
9. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix / N.K. Karamanos [et al.] // *The FEBS journal.* — 2021. — Vol. 288, №24. — P. 6850-6912. doi: 10.1111/febs.15776
10. Main and minor types of collagens in the articular cartilage: the role of collagens in repair tissue evaluation in chondral defects / L. Alcaide-Ruggiero // *International Journal of Molecular Sciences.* — 2021. — Vol. 22, №24. — P. 13329. doi: 10.3390/ijms222413329
11. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности / О.Б. Борзых [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* — 2021. — Т. 16, №4. — С. 443-450. doi: 10.14300/mnnc.2021.16108
12. Collagen Scaffolds Treated by Hydrogen Peroxide for Cell Cultivation / Y. Nashchekina [et al.] // *Polymers.* — 2021. — Vol. 13, №23. — P. 4134. doi: 10.3390/polym13234134

13. Walimbe T. Best of both hydrogel worlds: harnessing bioactivity and tunability by incorporating glycosaminoglycans in collagen hydrogels / T. Walimbe, A. Panitch // *Bioengineering*. — 2020. — Vol. 7, №4. — P. 156. doi: 10.3390/bioengineering7040156
14. Laminins in cellular differentiation / L. Yap [et al.] // *Trends in cell biology*. — 2019. — Vol. 29, №12. — P. 987-1000. doi: 10.1016/j.tcb.2019.10.001
15. Hohenester E. Structural biology of laminins // *Essays in biochemistry*. — 2019. — Vol. 63, №3. — P. 285-295. doi: 10.1042/EBC20180075
16. Evaluation of the efficacy of an elastin-inducing composition containing amino acids, copper, and hyaluronic acid: results of an open single-center clinical trial study / M.-S. Kim [et al.] // *Cosmetics*. — 2022. — Vol. 9, №3. — P. 51. doi: 10.3390/cosmetics9030051
17. A glance on the role of fibronectin in controlling cell response at biomaterial interface / L. Parisi [et al.] // *Jpn. Dent. Sci. Rev.* — 2020. — Vol. 56, №1. — P. 50-55. doi: 10.1016/j.jdsr.2019.11.002.
18. Dalton C.J. Fibronectin: molecular structure, fibrillar structure and mechanochemical signaling / C.J. Dalton, C.A. Lemmon // *Cells*. — 2021. — Vol. 10, №9. — P. 2443. doi: 10.3390/cells10092443
19. Badylak S.F. Decellularized allogeneic and xenogeneic tissue as a bioscaffold for regenerative medicine: factors that influence the host response // *Ann. Biomed. Eng.* — 2014. — Vol. 42. — P. 1517-1527. doi: 10.1007/s10439-013-0963-7
20. Extracellular matrix hydrogel derived from human umbilical cord as a scaffold for neural tissue repair and its comparison with extracellular matrix from porcine tissues / Z. Kočí [et al.] // *Tissue Eng. Part C Methods*. — 2017. — Vol. 23, №6. — P. 333-345. doi: 10.1089/ten.TEC.2017.0089
21. Extracellular matrix from decellularized Wharton's jelly improves the behavior of cells from degenerated intervertebral disc / L. Penolazzi [et al.] // *Front. Bioeng. Biotechnol.* — 2020. — Vol. 8. — P. 262. doi: 10.3389/fbioe.2020.00262
22. Decellularized Wharton's jelly extracellular matrix as a promising scaffold for promoting hepatic differentiation of human induced pluripotent stem cells / M. Kehtari [et al.] // *J. Cell. Biochem.* — 2019. — Vol. 120, №4. — P. 6683-6697. doi: 10.1002/jcb.27965
23. A silk fibroin/decellularized extract of Wharton's jelly hydrogel intended for cartilage tissue engineering / A. Basiri [et al.] // *Prog. Biomater.* — 2019. — Vol. 8, №1. — P. 31-42. doi: 10.1007/s40204-019-0108-7
24. Decellularization of Wharton's jelly increases its bioactivity and antibacterial properties / M. Dubus [et al.] // *Front. Bioeng. Biotechnol.* — 2022. — Vol. 10. — P. 828424. doi: 10.3389/fbioe.2022.828424
25. Crapo P.M. An overview of tissue and whole organ decellularization processes / P.M. Crapo, T.W. Gilbert, S.F. Badylak // *Biomaterials*. — 2011. — Vol. 32, №12. — P. 3233-3243. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.057
26. Detection of the residual concentration of sodium dodecyl sulfate in the decellularized whole rabbit kidney extracellular matrix / F. Ghorbani [et al.] // *Cell Tissue Bank*. — 2022. — Vol. 23, №1. — P. 119-128. doi: 10.1007/s10561-021-09921-z
27. Residual detergent detection method for nondestructive cytocompatibility evaluation of decellularized whole lung scaffolds / B. Zvarova [et al.] // *Tissue Eng Part C Methods*. — 2016. — Vol. 22. — P. 418-428. doi: 10.1089/ten.tec.2015.0439
28. Сохранность важнейших структурных компонентов пуповины человека после децеллюляризации как этапа изготовления высокорегенеративного раневого покрытия / А.А. Кондратенко [и др.] // *Биотехнология*. — 2021. — Т. 37, №5. — С. 61-65. doi: 10.21519/0234-2758-2021-37-5-61-65

29. Translational research for orthopedic bone graft development / M.J.C. Vilela [et al.] // *Materials (Basel)*. — 2021. — Vol. 14, №15. — P. 4130. doi: 10.3390/ma14154130
30. Rousselle P. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization / P. Rousselle, M. Montmasson, C. Garnier // *Matrix Biol.* — 2019. — Vol. 75-76. — P. 12-26. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.002.
31. Xue M. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring / M. Xue, C.J. Jackson // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. — 2015. — Vol. 4, №3. — P. 119-136. doi: 10.1089/wound.2013.0485
32. Melrose J. Glycosaminoglycans in wound healing // *Bone Tissue Regen. Insights*. — 2016. — Vol. 7. — P. 29-50. doi: 10.4137/BTRI.S38670
33. Glycosaminoglycan-based biomaterials for growth factor and cytokine delivery: making the right choices / D. Hachim [et al.] // *J. Control. Release*. — 2019. — Vol. 313. — P. 131-147. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.10.018
34. Roles of proteoglycans and glycosaminoglycans in wound healing and fibrosis / S. Ghatak [et al.] // *Int. J. Cell Biol.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 834893. doi: 10.1155/2015/834893

