



**НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК  
ОМСКОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО  
МЕДИЦИНСКОГО  
УНИВЕРСИТЕТА**

**Том 3  
Выпуск 4 (12)**

## Оглавление

Овчинникова Е.Л., Колчин А.С., Крига А.С., Плотникова О.В., Черкашина М.Н., Винокурова И.Г., Ширинская Н.В. ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЧИСТЫЙ ВОЗДУХ» НА ТЕРРИТОРИИ ГОРОДА ОМСКА .....	3
Никитина А. С., Замахина О. В. ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 .....	14
Теодозова.Э.Л., Хомутова Е.Ю. ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	26
Тихонравова Д.В., Бикбавова Г.Р. САРКОПЕНИЯ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ.....	35
Хлынова А.Э., Ширманова М.В. МИКРОВЯЗКОСТЬ МЕМБРАН ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК...44	
Логонова В.И., Семенова Н.В. НАУЧНОЕ РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ, КАК ЭФФЕКТИВНАЯ МЕРА ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ НЕГАТИВНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ОТ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ .....	58
Сейвальд Я.Е., Калинин А.Г. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ .....	69
Старикова Е.С., Фоминых С.Г. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИХ КАЧЕСТВ.....	82
Стороженко А.А., Матненко Т.Ю. РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ХОРИОРЕТИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ .....	94
Смирнов М.Ю., Трофимов М.Ю. РОЛЬ СИМВОЛОВ В ВЫСШЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ОБРАЗОВАНИИ .....	104

## ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЧИСТЫЙ ВОЗДУХ» НА ТЕРРИТОРИИ ГОРОДА ОМСКА

Овчинникова Е.Л.<sup>1</sup>, Колчин А.С.<sup>1</sup>, Крига А.С.<sup>2</sup>, Плотникова О.В.<sup>1</sup>, Черкашина М.Н.<sup>3</sup>, Винокурова И.Г.<sup>3</sup>, Ширинская Н.В.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации;

<sup>2</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Омской области;

<sup>3</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области»

<sup>4</sup>БУЗОО «Медицинский информационно-аналитический центр»

### Авторы:

Овчинникова Е.Л., к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-9970-7617>

Колчин А.С., к.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ России; <https://orcid.org/0000-0001-5149-1784>

Крига А.С., к.м.н., руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Омской области; <https://orcid.org/0000-0002-2597-6662>

Плотникова О.В., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; <http://orcid.org/0000-0002-0696-3516>

Черкашина М.Н., заведующая отделом организации и обеспечения деятельности ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области»; <https://orcid.org/0000-0002-9649-8784>

Винокурова И.Г., заведующая отделением социально-гигиенического мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области»; <https://orcid.org/0000-0002-9712-9673>;

Ширинская Н.В., к.м.н., заместитель директора по вопросам медицинской статистики БУЗОО Омский медицинский информационно-аналитический центр; <https://orcid.org/0000-0001-8295-5203>.

### Автор, ответственный за переписку:

Овчинникова Елена Львовна, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; адрес для переписки: Россия, 644050, г. Омск, ул. Проспект Мира, 9; e-mail: [el-omsk@yandex.ru](mailto:el-omsk@yandex.ru).

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-12-3-12

**Цель работы** состояла в гигиенической оценке качества атмосферного воздуха и рисков здоровью населения города Омска, возникающих под воздействием химического загрязнения атмосферного воздуха на текущем этапе реализации федерального проекта «Чистый воздух».

**Материал и методы.** Для гигиенической оценки качества атмосферного воздуха на территории города Омска использованы результаты социально-гигиенического мониторинга и национальной экологической системы наблюдения за загрязнением атмосферного воздуха за период 2017-2022 г.г. Оценка риска здоровью населения и расчет дополнительного количества заболеваний под воздействием загрязняющих веществ проводились в соответствии с Руководством по оценке риска здоровью при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (Р 2.1.10.3968-23).

**Результаты.** Объемы неуправляемых выбросов загрязняющих веществ в атмосферу от стационарных источников в 2022 году снизились на 21,9% по сравнению с базовым 2017 годом, от автотранспорта - на 43,6%. Уровень канцерогенного риска находился выше допустимого значения и оценивался как настораживающий, при этом, в период с 2017 г. по 2022 г. наблюдался рост показателя на 28,7%. Среднегодовое значение индекса опасности для органов дыхания оценивался как высокий. Сравнительный анализ значений неканцерогенных рисков в 2017 и в 2022 годах для населения г. Омска показал усиление вредного воздействия на органы дыхания (прирост 2,5%), иммунную систему (прирост в 1,6 раз) и центральную нервную систему (прирост в 1,7 раз). В тоже время, снизились риски для сердечно-сосудистой системы, сократилось

общее системное действие токсикантов. В результате длительного хронического сверхнормативного загрязнения атмосферного воздуха формальдегидом, средний ежегодный популяционный риск в течение всего времени наблюдения составил 2377,4 (ДИ 1802,6-2992,4; 95%) случаев дополнительных заболеваний органов дыхания в год, выявленных при первичных и повторных обращениях пациентов.

**Заключение.** Опережающее достижение целевых показателей ФП «Чистый воздух» по снижению объемов выбросов пока не привело к соразмерному повышению качества атмосферного воздуха с гигиенических позиций. Канцерогенные риски здоровью населения снижаются, но остаются выше допустимых уровней. Неканцерогенные риски по ряду веществ формируют дополнительную заболеваемость. Необходимо разработать дополнительные межведомственные мероприятия по снижению объемов выбросов, в первую очередь, формальдегида и бенз/а/пирена, обеспечить профилактическую защиту здоровья населения, особенно уязвимых групп, проживающих на территории города.

**Ключевые слова:** загрязненный атмосферный воздух, риск здоровью

## HYGIENIC ASPECTS OF THE IMPLEMENTATION OF THE FEDERAL PROJECT "CLEAN AIR" IN THE OMSK CITY

Ovchinnikova E.L.<sup>1</sup>, Kolchin A.S.<sup>1</sup>, Kryga A.S.<sup>2</sup>, Plotnikova O.V.<sup>1</sup>, Cherkashina M.N.<sup>3</sup>, Vinokurova I.G.<sup>3</sup>, Shirinskaya N.V.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University;

<sup>2</sup>Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Omsk Region;

<sup>3</sup>Center of Hygiene and Epidemiology in the Omsk region

<sup>4</sup>Medical Information and Analytical Center, Omsk.

The aim of the work was the hygienic assessment of the atmospheric air quality and health risks to the population of Omsk city arising under the influence of chemical pollution of atmospheric air at the current stage of realization of the federal project "Clean Air".

Material and methods. For hygienic assessment of atmospheric air quality in the territory of the city of Omsk the results of socio-hygienic monitoring and the national environmental observation system of atmospheric air pollution for the period 2017-2022 were used. Health risk assessment and calculation of the additional number of diseases under the influence of pollutants were carried out in accordance with the Guidelines for health risk assessment of exposure to chemical pollutants (R 2.1.10.3968-23).

Results. The volumes of uncaptured air pollutant emissions from stationary sources in 2022 decreased by 21.9% compared to the baseline year 2017, from motor vehicles - by 43.6%. The level of carcinogenic risk was above the permissible value and was assessed as alarming, with an increase of 28.7% between 2017 and 2022. The average annual respiratory hazard index was assessed as high. Comparative analysis of the values of non-carcinogenic risks in 2017 and in 2022 for the population of Omsk showed an increase in harmful effects on the respiratory organs (2.5% increase), the immune system (1.6-fold increase) and the central nervous system (1.7-fold increase). At the same time, the risks to the cardiovascular system decreased, and the overall systemic effect of toxicants was reduced. As a result of long-term chronic excess formaldehyde air pollution, the mean annual population risk over the entire follow-up time was 2377.4 (CI 1802.6-2992.4; 95%) cases of additional respiratory diseases per year detected during primary and repeat patient visits.

Conclusion. The advanced achievement of the targets of the Federal Program "Clean Air" on emissions reduction has not yet resulted in a commensurate improvement of the atmospheric air quality from the hygienic point of view. Carcinogenic risks to public health

are decreasing, but remain above permissible levels. Non-carcinogenic risks for a number of substances form additional morbidity. It is necessary to develop additional interdepartmental measures to reduce emissions, primarily formaldehyde and benz/a/pyrene, to provide preventive protection of public health, especially vulnerable groups living in the city.

Key words: polluted atmospheric air, health risk

## Введение

На территории города Омска с 2019 года проводится эксперимент по квотированию вредных выбросов химических загрязняющих веществ (ЗВ) в атмосферный воздух в целях снижения объемов выбросов не менее, чем на 20% к 31 декабря 2026 года. Снижение объемов выбросов на 20% - основной целевой показатель, указанный в паспорте федерального проекта «Чистый воздух», составной части национального проекта «Экология». При этом, важно учесть, что «сокращение валового выброса на заданную величину без учета реальной опасности тех или иных компонентов для жизни и здоровья жителей далеко не всегда может существенно улучшить условия жизни населения, обеспечить нормативную санитарно-гигиеническую ситуацию» [11]. В связи с чем, Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в рамках реализации этого проекта были поставлены гигиенические задачи по снижению рисков здоровью и улучшению медико-демографической ситуации. В данном случае не были предусмотрены конкретные целевые критерии, была важна позитивная динамика социально-значимых показателей.

В Омской области был разработан трехсторонний план по динамической оценке результативности и эффективности мероприятий по снижению уровней загрязнения атмосферного воздуха на основании анализа рисков здоровью. План был согласован и утвержден в январе 2020 года руководителями Омского государственного медицинского

университета, Управления Роспотребнадзора по Омской области и Центра гигиены и эпидемиологии в Омской области. Результаты практического исполнения Плана регулярно докладываются на Всероссийских научно-практических конференциях и публикуются в научных рецензируемых изданиях.

**Цель работы** состояла в гигиенической оценке качества атмосферного воздуха и рисков здоровью населения города Омска, возникающих под воздействием химического загрязнения воздушной среды на текущем этапе реализации федерального проекта.

## Материал и методы

Динамика целевых показателей федерального проекта оценивалась по отношению к базовому, 2017 году. Для гигиенической оценки качества атмосферного воздуха на территории города Омска использованы результаты социально-гигиенического мониторинга и национальной экологической системы наблюдения за загрязнением атмосферного воздуха за период 2017-2022 г.г. Экологический мониторинг загрязнения окружающей среды на территории города Омска осуществляет Росгидромет на 9 стационарных постах наблюдения по 32 химическим веществам.

Оценка риска здоровью населения и расчет дополнительного количества заболеваний под воздействием загрязняющих веществ проводились в соответствии с Руководством по оценке риска здоровью при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (Р 2.1.10.3968-23). Для средних величин рассчитывались доверительные интервалы значений с

вероятностью 95%, с учетом распределения данных в вариационном ряду. Для определения перечня приоритетных объектов – источников вредных выбросов рассчитывался суммарный коэффициент опасности (S), учитывающий потенциальное воздействие предприятий на здоровье населения с учетом многолетних данных розы ветров (в соответствии с МР 2.1.6.0157-19).

### Результаты

Объемы неуправляемых выбросов ЗВ в атмосферу от стационарных источников (промышленность) снизились на 21,9% по сравнению с базовым 2017 годом, от автотранспорта - на 43,6% (рис.1). Уменьшение выбросов началось в 2019 году и продолжилось в последующие годы, когда промышленные предприятия приступили к мерам по сокращению выбросов ЗВ в соответствии с определенными для них квотами.



Рисунок 1. Динамика выбросов загрязняющих веществ в атмосферу г. Омска от различных источников; (неуправляемые), тыс. т/год.

Из более, чем 2,2 тысяч предприятий нами было определено 35 приоритетных объектов на основе расчета суммарного коэффициента опасности (S) с применением геоинформационных технологий. Наиболее значимые предприятия вошли в Комплексный план мероприятий по снижению выбросов ЗВ в атмосферный воздух в г. Омске.

Окончательный перечень приоритетных промышленных площадок и реализуемых ими природоохранных мероприятий был согласован на межведомственном уровне под председательством Губернатора Омской области и утвержден на федеральном уровне.

К предприятиям с наибольшими затратами на природоохранные мероприятия были отнесены - АО "Газпромнефть -ОНПЗ", АО "Омский каучук", АО "Омсктрансмаш", АО "Первая Грузовая Компания", структурные подразделения АО "ТГК-11". Среди крупных мер по снижению выбросов - техническое перевооружение котлоагрегатов с заменой электрофильтров на двух крупных ТЭЦ 5 и ТЭЦ 4; модернизация факельной системы ООО "Полиом" для увеличения диапазона бездымного горения; замена устаревшего комплекса первичной переработки нефти на оборудование нового поколения (ЭЛОУ-АВТ) позволяющего проводить очистку

газовых фракций от серосодержащих соединений; замещение автобусов, работающих на дизельном и бензиновом топливе, автобусами, использующими в качестве топлива компримированный природный газ; газификация частного сектора.

Однако, несмотря на опережающее снижение выбросов ЗВ, доля проб атмосферного воздуха, отобранных на маршрутных и подфакельных постах в этот же период в зоне влияния промышленных предприятий, и превышающих предельно-допустимые концентрации (ПДК) увеличилась с 0,4% в 2017 году до 1,60% в 2022 году (по данным маршрутных и подфакельных лабораторных исследований в зоне влияния промышленных предприятий, проведенных органами и организациями Роспотребнадзора).

Особое влияние на здоровье населения имеет длительное хроническое воздействие сверхнормативного загрязнения атмосферного воздуха, когда регистрируются превышения предельно-допустимых среднегодовых концентраций ЗВ.

С началом реализации мероприятий федерального проекта больше не регистрировались кратные превышения предельных среднегодовых

концентраций по взвешенным веществам, диоксиду азота, бензолу, углероду (черный пигмент), но, в то же время, фиксировались превышения среднегодовых концентраций хлорида водорода, бенз/а/пирена; оставалась проблема сверхнормативного загрязнения атмосферного воздуха

ф  
о  
р  
Проведены расчеты канцерогенных рисков и рисков неканцерогенных эффектов, формирующихся под влиянием химического загрязнения атмосферного воздуха. Среди мониторируемых веществ - 9 обладают канцерогенным эффектом: углерод (сажа), формальдегид, бензол, этилбензол, бенз(а)пирен, кадмий, никель, свинец, хром.

На протяжении всего периода наблюдения – уровень канцерогенного риска находился выше допустимого значения и оценивался как настораживающий, при этом, с 2017 года наблюдался рост показателя на 28,7% к 2022 году (рис.2). Максимальный подъем был в 2021 году, затем уровень канцерогенного риска начал снижаться, но не достиг значения 2017 года.

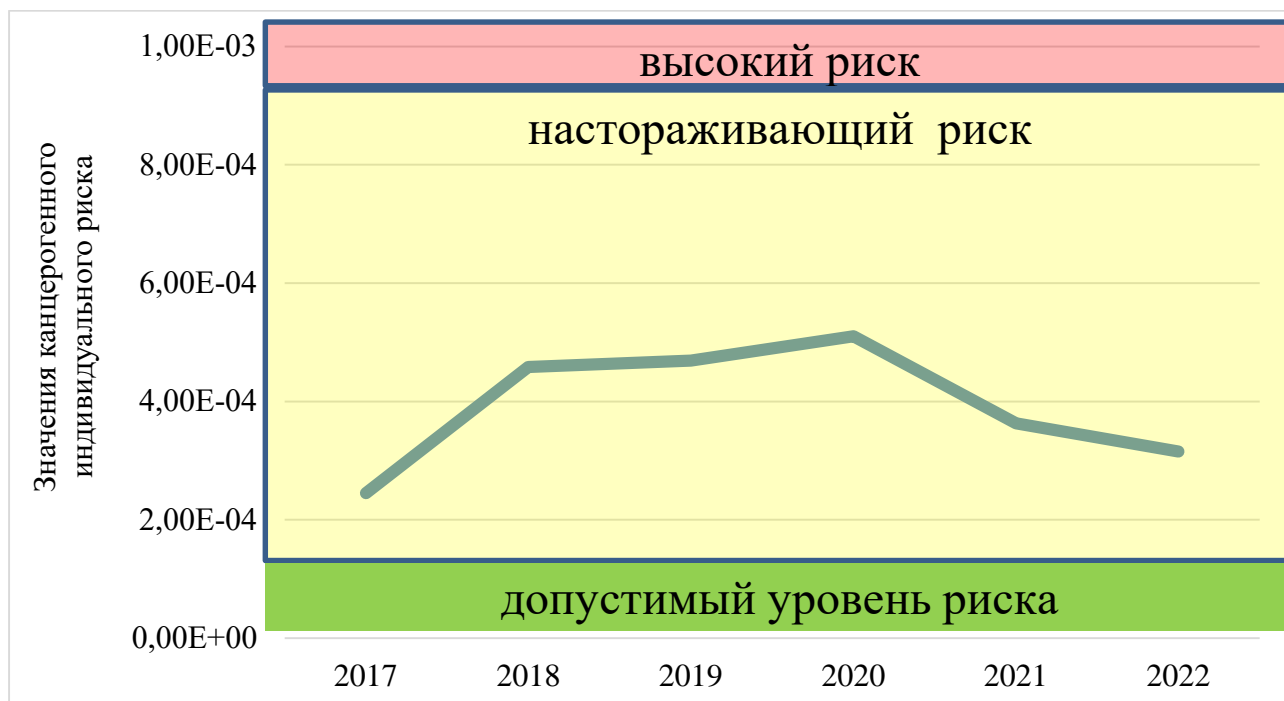


Рисунок 2. Динамика канцерогенного риска здоровью населения города Омска при воздействии химического загрязнения атмосферного воздуха.

За весь период наблюдения значительный вклад в канцерогенный риск внесли хром (67,8%), формальдегид (18,7%), никель (4,9%), бензол (5,0%) и углерод (сажа) (3,9%).

Уровни хронических неканцерогенных рисков (рисков возникновения хронических общетоксических вредных эффектов для здоровья населения) определялись как для отдельных веществ, так и для нескольких веществ при условии их одновременного и однонаправленного воздействия на одинаковые органы и системы – мишени. Из числа тех ЗВ, которые измеряются на всех стационарных постах Росгидромета - недопустимый уровень риска, т.е. выше единицы, формирует формальдегид (среднегодовой коэффициент опасности  $Q=2,3$ ). Риски при воздействии бенз/а/пирена, бензола, хлорида водорода оценивались как допустимые, но их значения балансировали на границе допустимости, и в отдельные годы могли создавать недопустимые риски. Например, в 2022 году, неканцерогенный риск от бенз/а/пирена оценивался как настораживающий, т.е. был выше допустимого (коэффициент

опасности  $Q=1,5$ ). Также, локальное территориальное значение имели неканцерогенные риски от воздействия некоторых металлов – медь, марганец. Максимальная нагрузка при воздействии загрязненного воздуха приходится на органы дыхания. Среднемноголетний индекс опасности для органов дыхания оценивался как высокий (более 6) и формировался под воздействием 14 ЗВ. Настораживающие уровни индекса опасности (от 3 до 6) регистрировались для иммунной системы и центральной нервной системы. Сравнительный анализ значений неканцерогенных рисков в 2017 и в 2022 годах для населения г. Омска показал усиление воздействия ЗВ на органы дыхания (прирост 2,5%), иммунной системы (прирост в 1,6 раз), ЦНС (прирост в 1,7 раз). В тоже время, в течение наблюдаемого периода, снизились риски для сердечно-сосудистой системы, сократилось системное действие ЗВ (рис.3).

Нами были проведены расчеты популяционных неканцерогенных рисков нарушения здоровью населения города Омска на базе дополнительной



вероятности ответов (заболеваний), связанных с действием химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух. Так, в результате длительного хронического сверхнормативного загрязнения атмосферного воздуха формальдегидом, средний ежегодный

популяционный риск в течение 6 лет наблюдения составил 2377,4 (ДИ 1802,6-2992,4; 95%) случаев дополнительных заболеваний органов дыхания в год, выявленных при первичных и повторных обращениях пациентов (Табл.1).

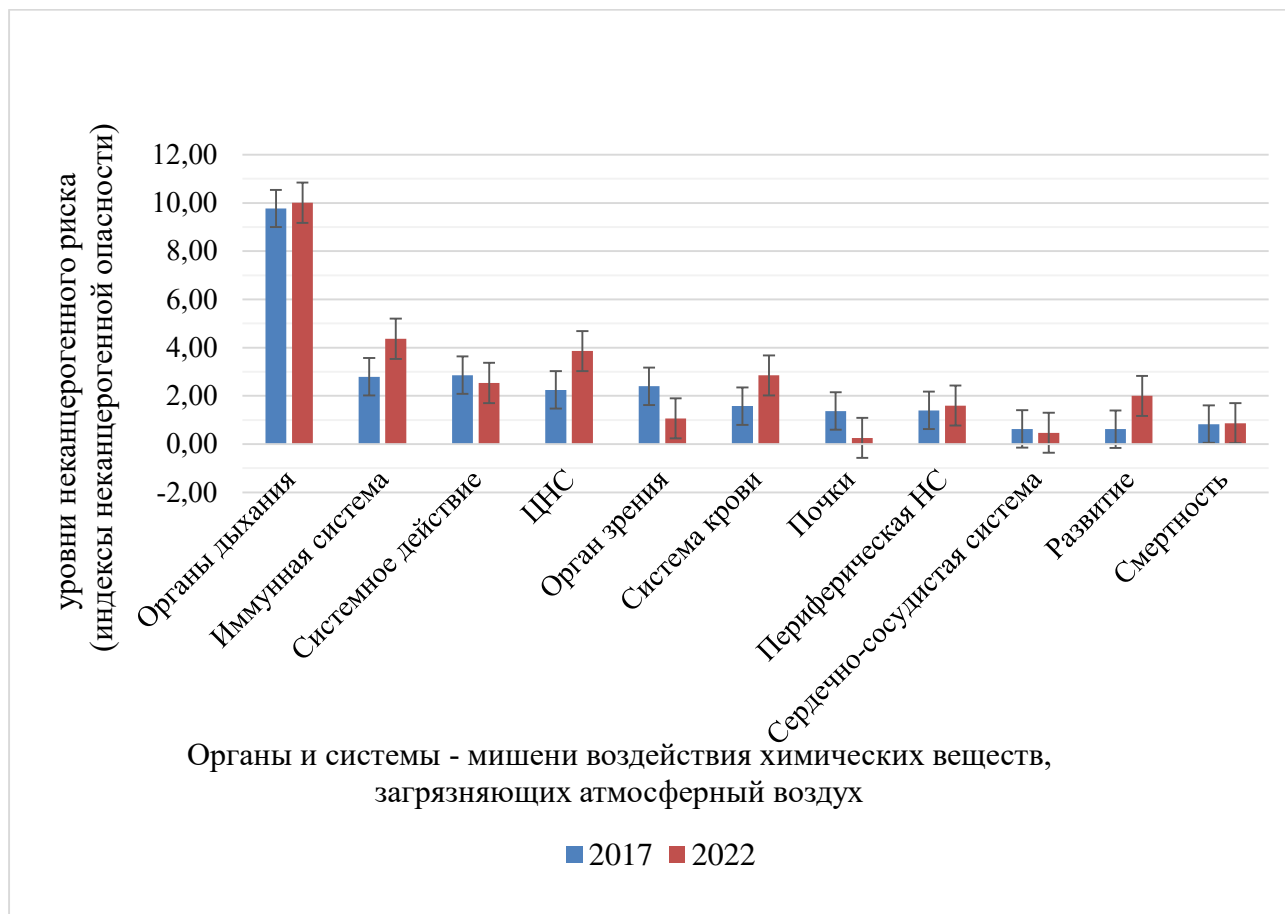


Рисунок 3. Сравнительная характеристика уровней неканцерогенных рисков в 2017 и в 2022 годах для населения г. Омска при воздействии химического загрязнения атмосферного воздуха; в разрезе органов и систем - мишеней воздействия загрязняющих веществ

Таблица 1. Показатели популяционного риска здоровью для всего населения города Омска под воздействием сверхнормативного превышения среднегодовых концентраций химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух в период 2017-2022 г.г.

Загрязняющее вещество	Среднегодовая (среднегодная) концентрация, мг/куб.м (ДИ,95%)	Референтная концентрация для хронического ингаляционного воздействия	Нозологическая форма заболевания (код МКБ10)	Дополнительная вероятность возникновения заболевания (Δр) (ДИ,95%)	Дополнительное (среднегодовое) количество заболеваний всего населения, возникших под воздействием загрязняющего вещества (Р) (ДИ,95%)
Формальдегид	0,0067±0,0003 ДИ (0,0059 - 0,0075)	0,0030	Астма с преобладанием астматического компонента (J45.0)	0,00064±0,00008 (ДИ 0,00048 – 0,00081)	743,9±91,6 (ДИ 560,8 – 941,0)
			Хронический бронхит неуточненный (J42)	0,00060±0,00009 (ДИ 0,00044 – 0,00078)	690,9±92,1 (ДИ 506,8 – 899,0)
			Хронический фарингит (J31.2)	0,00060±0,00065 (ДИ 0,00046 – 0,00073)	688,5±76,2 (ДИ 536,3 – 842,6)
			Другие уточненные болезни верхних дыхательных путей (J39.8)	0,00022±0,00025 (ДИ 0,00017 – 0,00027)	254,1±27,7 (ДИ 198,7 – 309,8)
Бенз/а/пирен*	1,47*10 <sup>-6</sup>	1,0*10 <sup>-6</sup>	Иммунодефициты с преимущественной недостаточностью антител (D80.2)	0,00065	755,8

\*Для расчета использовался только 2022 год - год превышения гигиенического норматива (ПДКгр).

При этом, например, средний за наблюдаемый период удельный вес дополнительных случаев астмы (J45.0) составил 11,7% (ДИ 8,9%-14,7%; 95%) от среднего фактического количества всех случаев астмы во всех возрастных группах.

Динамика уровней смертности и заболеваемости в течение 2017-2022 года в значительной степени находилась под влиянием пандемии новой коронавирусной инфекции, что затрудняет в настоящее время

сравнительный анализ с уровнем загрязнения атмосферного воздуха и требует дополнительных лет наблюдения в перспективе. В связи с чем, мы в своих исследованиях, опубликованных ранее, сосредоточились на территориально-распределенном анализе показателей здоровья и уровней загрязнения воздуха. В результате этих исследований, с помощью дисперсионного анализа была установлена изменчивость территориальных уровней

заболеваемости болезнями органами дыхания у детей 0-14 лет на территории города Омска под воздействием формальдегида, взвешенных веществ и углерода (сажи). Заболеваемость увеличивалась с повышением уровней неканцерогенных рисков ( $p < 0,05$ ). Нозологические группы болезней органов дыхания были представлены, в основном, острыми респираторными вирусными инфекциями, болезнями верхних дыхательных путей.

Максимальные показатели респираторных рисков и заболеваемости органов дыхания были установлены на территориях с дислокацией стационарных постов Гидромета №№ 26 и 28 (Советский и Октябрьский муниципальные округа города) [10].

### **Обсуждение**

Высокие и нарастающие риски здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух характерны для большинства промышленных городов, включенных в ФП «Чистый воздух» [6,9]. Увеличение доли проб атмосферного воздуха с превышением ПДК в динамике в период 2017-2022 г.г., в основном, характерно для промышленных городских поселений Дальневосточного, Сибирского и Уральского федеральных административных округов Российской Федерации. По данным ведомственной лабораторной сети Роспотребнадзора, высокие неканцерогенные хронические риски в городах участниках федерального проекта, в основном формируют: бенз/а/пирен, взвешенные вещества, бензол, сероводород и ряд металлов (никель, медь, марганец, хром); канцерогенные риски формируют формальдегид, хром и бензол.

По данным регулярных наблюдений национальной экологической мониторинговой сети, в 2021 году, в среднем по стране, отмечалось увеличение среднегодовой концентрации формальдегида на 6,0%.

В Омске сформирован перечень котируемых веществ, в который вошли

токсиканты, имеющие приоритетное влияние на состояние здоровья (бенз/а/пирен, хром, бензол, диоксиды серы, азота и углерода, фенол, сероводород и другие), в отношении этих веществ проводится лабораторный контроль. В настоящее время в этот список пока не включен формальдегид, что связано с результатами сводных расчетов приземных концентраций ЗВ от всех выбросов на территории города Омска. Сводные расчеты и их последующий анализ не выявил рисков, связанных с формальдегидом, но авторы проведенных работ отмечают возможную недооценку рисков в связи с качеством исходных данных [5]. В данном случае важны мероприятия по верификации расчетных данных результатами лабораторного мониторинга и проведению уточненной инвентаризации выбросов формальдегида.

Преимущественное влияние формальдегида на респираторную систему детей при ингаляционном поступлении из атмосферного воздуха отмечается многими исследователями [1,7,8,13]. По данным государственного доклада Роспотребнадзора - число дополнительных случаев смерти населения Российской Федерации от всех причин, связанных с загрязнением атмосферного воздуха на сельских территориях, вероятно составило в 2022 г. 5,3 случая на 100 тыс. населения или 0,4 % от фактической смертности населения; число дополнительных случаев заболеваний - 711,67 случая на 100 тыс. населения или 0,8 % от фактической заболеваемости. При этом, как отмечается, уровень ассоциированной с качеством атмосферного воздуха заболеваемости населения в Омской области превысил среднероссийские показатели, в основном за счет болезней органов дыхания у детей 0-14 лет.

Ряд исследователей отмечают, что у лиц, проживающих в зоне экологического неблагополучия, выявляется высокая

частота нарушений липидного обмена, что можно рассматривать как один из основных предрасполагающих факторов к развитию сердечно-сосудистых патологий в данной когорте [4]. В силу особенностей обмена, наличия критических периодов роста и развития организма, ребенок оказывается наиболее чувствительным к повреждающему действию ксенобиотиков. В связи с этим, именно с детского возраста должна начинаться работа по совершенствованию диагностики и лечению экологически зависимых болезней [2,14].

В настоящее время актуальна диагностика неспецифических нарушений, возникающих при воздействии химических веществ и имеющих патогенетическую значимость для формирования сопутствующей патологии у жителей городов, на территории которых расположены предприятия химической промышленности. Важны не только мероприятия по техническому снижению выбросов, но и оптимизация диспансерной работы первичного медико-профилактического звена в отношении населения, проживающего на наиболее загрязненных участках [3,15].

К таким мероприятиям могут быть отнесены: идентификация континентов риска для осуществления профилактики эколого-обусловленных заболеваний; мероприятия по профилактике на

основании порядка и стандартов оказания специализированной медицинской помощи населению с эколого-обусловленными заболеваниями; лечебно-профилактические мероприятия на групповом и индивидуальном уровне; специализированное санаторно-курортное лечение и реабилитация населения; разработка и реализация региональных целевых программ по профилактике эколого-обусловленных заболеваний; страхование в системе ДМС [12]. Важно задействовать все уровни профилактики.

### **Заключение**

Опережающее достижение целевых показателей ФП «Чистый воздух» по снижению объемов выбросов пока не привело к соразмерному повышению качества атмосферного воздуха с гигиенических позиций; сохранялось вредное влияние ЗВ на здоровье населения. Канцерогенные риски снижались, но продолжали оставаться выше допустимых уровней; неканцерогенные риски по ряду веществ формировали дополнительную заболеваемость; основная нагрузка приходилась на органы дыхания. Необходимо разработать дополнительные межведомственные мероприятия по снижению объемов выбросов, в первую очередь, формальдегида и бенз/а/пирена и обеспечить профилактическую защиту здоровья населения, особенно уязвимых групп, проживающих на территории города.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Berezin I. I., Sergeev A. K., Belyakova N. S. [i dr.]. Issues of health risk management for the able-bodied population of a large industrial center of the Middle Volga region (experience of hygienic assessment). *Terapevt [Therapist]*. 2022;10:38-48. DOI 10.33920/MED-12-2210-05 (in Russian).

2. Zaitseva N.V., Ustinova O.Yu., Zemlyanova M.A., Maklakova O.A. Scientific and methodological approaches to the justification and organization of preventive care for children with respiratory diseases associated with exposure to chemical environmental

- factors. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and sanitation]*. 2014; 93(6):104-107 (in Russian).
3. Sovershenstvovanie organizatsii ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi i profilaktiki khronicheskikh neinfektsionnykh zabolovaniy u vzroslogo naseleniya megapolisa: monografiya [Improving the organization of outpatient care and prevention of chronic non-communicable diseases in the adult population of the metropolis: monograph]. O.E. Konovalov, A.B. Zudin, M.A. Pozdnyakova [i dr.]. Nizhniy Novgorod: «Izdatel'skii salon» IP Gladkova O.V., 2022, 156p (in Russian).
  4. Kudaeva I.V., Lysenko A.A. The state of lipid metabolism in persons living in the territory of ecological distress. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and sanitation]*. 2023; 102(9):896-901. DOI 10.47470/0016-9900-2023-102-9-896-901 (in Russian).
  5. Kuzmin S.V., Avaliani S.L., Dodina N.S., Shashina T.A., Kislitsin V.A., Sinitsyna O.O. The practice of applying health risk assessment in the Federal Project “Clean Air” in the participating Cities (Cherepovets, Lipetsk, Omsk, Novokuznetsk): problems and prospects. *Gigiena i Sanitariya [Hygiene and sanitation]*. 2021; 100 (9): 890-896. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-890-896> (In Russian).
  6. Lisetskaya L.G., Dedkova L.A., Tikhonova I.V., Taranenko N.A. Assessment of the degree of air pollution and pathology of the upper respiratory tract in adolescents of urbanized territories of the Irkutsk region. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2013; 3-1 (91):91-95 (in Russian).
  7. Mai I. V., Klein S. V., Sedusova E. V. The experience of proving harm to public health when exposed to environmental factors. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda [Health and environment]*. 2015; 25-1: 59-63 (in Russian).
  8. Myl'nikova I. V., Efimova N. V., Kudaev A. N. Assessment of the risk associated with chemical pollution of the air of sports facilities for the health of children. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and sanitation]*. 2022; 101(9):1086-1092. DOI 10.47470/0016-9900-2022-101-9-1086-1092 (in Russian).
  9. Nevero E.G. The health of the child population and the directions of its strengthening. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2010; 3:70–75 (in Russian).
  10. Ovchinnikova E. L., Nikitin S. V., Kolchin A. S. [i dr.]. Respiratory risks caused by atmospheric air pollution and respiratory morbidity among residents of the city of Omsk. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational medicine and industrial ecology]*. 2022; 61(1): 36-42. – DOI 10.31089/1026-9428-2022-62-1-36-42 (in Russian).
  11. Popova A.Yu., Zaitseva N.V., May I.V. Population health as a target function and criterion for assessing efficiency of activities performed within “Pure air” federal project. *Analiz riska zdorov'yu [Health Risk Analysis]*. 2019; 4:4–13. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.01.eng (in Russian).
  12. Rakhmanin Yu.A., Mikhailova R.I. Environment and health: priorities of preventive medicine. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and sanitation]*. 2014; 93 (5): 5-10 (in Russian).
  13. Rakhmanin Yu. A., Khripach L. V., Zheleznyak E. V. [i dr.]. The influence of atmospheric air pollution by chemical compounds on the medical and biological indicators of the health status of Moscow residents. *Prikladnaya toksikologiya [Applied toxicology]*. 2011; 2 (4):38-47 (in Russian).
  14. Rimarchuk G.V. Improving the health of children in areas of ecological distress. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal [Russian medical journal]*. 1999; 11:500 (in Russian).
  15. Yatsyna I.V., Sineva E.L., Tulakin A.V., Zhadan I.Yu., Preobrazhenskaya E.A., Sarancha E.O. The health of children in an industrially developed region. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and sanitation]*. 2015; №94(5):39-44 (in Russian).

## ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Никитина А. С., Замахина О. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Авторы:**

Никитина Алена Сергеевна – студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ОмГМУ Минздрава России, ORCID0009-0002-0062-9215

Замахина Ольга Владимировна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ОмГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0003-0748-2324, SPIN 6080-3216

### **Автор, ответственный за переписку:**

Замахина Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: ozamakhina@yandex.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-12-14-25

В данном обзоре литературы обсуждается проблема возникновения причин пищеварительных симптомов у больных COVID-19; рассматриваются работы, в которых желудочно-кишечная инфекция SARS-CoV-2 была первопричиной симптомов, и работы, в которых появление таких симптомов связано с обострением уже имевшихся, в том числе ранее не диагностированных заболеваний ЖКТ. Цель работы: выявить наиболее вероятную основную причину появления симптомов заболеваний органов пищеварения у пациентов, перенесших COVID-19. Материалы и методы. Проведен поиск 59 литературных источников из баз данных eLibrary, PubMed, Scopus, Google scholar. Все работы опубликованы за последние 4 года. Результаты. Возникшие пищеварительные симптомы при поражении коронавирусом вызваны непосредственным нарушением кишечного барьера, также эти симптомы могут быть проявлением обострения или дебюта хронических заболеваний органов пищеварения на фоне COVID-19, и утяжелять течение инфекции; или результатом терапии COVID-19. Требуется дифференциальный диагноз COVID-19 с воспалительными заболеваниями кишечника, хроническими заболеваниями печени, хроническим и острым билиарным панкреатитом, при диарее, боли в животе, повышении в крови печеночных и панкреатических ферментов. Установить связь гастроэнтерологических симптомов с непосредственным поражением COVID-19 помогает сопоставление клинической картины с обнаружением РНК вируса в стуле, гистологических образцах, но однозначного ответа иногда может и не быть. Специфические изменения на компьютерной томографии с ангиографией органов брюшной полости (тяжи перикишечной жировой клетчатки на фоне утолщения стенки кишечника) описаны только в начальной стадии COVID-19, на более поздних стадиях изменения неспецифичны. Данные эндоскопических исследований у пациентов с COVID-19 ограничены отдельными клиническими случаями или сериями случаев, описывающими неспецифические результаты и предполагающими, что вирус напрямую повреждает поверхности слизистой оболочки ЖКТ. Это ставит под вопрос результаты проведенных исследований, большинство которых являлись ретроспективными и не оценивали исходное наличие желудочно-кишечных симптомов до появления COVID-19. В связи с особенностями взаимодействия вируса с клетками организма и разнообразием клинических проявлений заболевания, необходим комбинированный подход в диагностике заболеваний ЖКТ при COVID-19. Ключевые слова: COVID-19, желудочно-кишечные симптомы, поражение желудочно-кишечного тракта, заболевания органов пищеварения.

## CAUSES OF DIGESTIVE SYMPTOMS IN PATIENTS WITH COVID-19

Nikitina A. S., Zamahina O. V.

Omsk State Medical University

This literature review discusses the problem of the causes of digestive symptoms in COVID-19 patients, examining papers in which SARS-CoV-2 gastrointestinal infection was the underlying cause of symptoms and papers in which the occurrence of such symptoms was associated with exacerbation of pre-existing, including previously undiagnosed GI diseases. Objective: to identify the most likely underlying cause of digestive symptoms in COVID-19 patients. Materials and Methods. We searched 59 literature sources from eLibrary, PubMed, Scopus, and Google scholar databases. All papers were published in the last 4 years. Results. The resulting digestive symptoms in coronavirus lesions are caused by direct disruption of the intestinal barrier; also, these symptoms may be a manifestation of exacerbation or debut of chronic digestive diseases on the background of COVID-19, and exacerbate the course of infection; or a result of COVID-19 therapy. A differential diagnosis of COVID-19 with inflammatory bowel diseases, chronic liver diseases, chronic and acute biliary pancreatitis is required in patients with diarrhea, abdominal pain, elevated blood liver and pancreatic enzymes. The correlation of gastroenterological symptoms with the direct COVID-19 lesion can be established by comparing the clinical picture with the detection of RNA virus in stool, histologic specimens, but sometimes there may be no unambiguous answer. Specific changes on computed tomography with angiography of the abdominal cavity organs (peri-intestinal fatty tissue strands against the background of intestinal wall thickening) are described only in the initial stage of COVID-19, at later stages the changes are nonspecific. Data from endoscopic studies in patients with COVID-19 are limited to single clinical cases or case series describing nonspecific findings and suggesting that the virus directly damages GI mucosal surfaces. This calls into question the results of the studies that have been conducted, most of which were retrospective and did not evaluate the baseline presence of gastrointestinal symptoms prior to COVID-19. Due to the peculiarities of the virus interaction with body cells and the diversity of clinical manifestations of the disease, a combined approach in the diagnosis of GI diseases in COVID-19 is necessary.

Key words: COVID-19, gastrointestinal symptoms, damage to the gastrointestinal tract, diseases of the digestive system.

Пандемия COVID-19 вызвала кризис в области общественного здравоохранения, затронула миллионы людей и привела к значительному числу смертей [43]. Несмотря на то, что всемирная организация здравоохранения объявила об окончании пандемии, перед медицинским сообществом стоит проблема длительного COVID-синдрома или постковидного синдрома, поражающего большую часть пациентов. А мишенью

вируса может стать не только дыхательная система, но и сердечно-сосудистая система, органы пищеварения [34]. Врачи столкнулись с появлением и обострениями заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызванными вирусом SARS-CoV-2, что вызвало затруднения в диагностике заболеваний пищеварительной системы, сочетанных с COVID-19. Более того, остается неясным, вызваны ли желудочно-кишечные

симптомы прямой инфекцией ЖКТ SARS-CoV-2 или являются результатом системной иммунной активации и последующего нарушения регуляции гомеостатических механизмов [58]. Характерной особенностью инфекции COVID-19 является высокая частота желудочно-кишечных симптомов, возникающих вследствие поражения вирусом SARS-CoV-2 органов пищеварения и обострения хронических заболеваний органов пищеварения на фоне переносимой инфекции и ее агрессивного лечения [2].

При поступлении в стационар наиболее распространенными желудочно-кишечными симптомами у пациентов с COVID-19 были: анорексия (49,8-50,2%), как наиболее распространенный симптом, диарея (2-49,5%), тошнота и/или рвота (27,4%) и боль в животе (20,7%), которые были легкими или умеренными на протяжении всего заболевания и разрешились во время наблюдения [7, 53, 51]. Более чем в 50% зарегистрированных случаев COVID-19 диарея возникала после госпитализации и начала противовирусной терапии, и в 22,2% случаев - до постановки диагноза COVID-19 [49]. По данным разных исследований повреждение печени было зарегистрировано примерно у 15–35% пациентов с COVID-19, особенно у пациентов в критическом состоянии [32, 12, 38]. Реже встречаются описания желудочно-кишечных кровотечений в отдельных клинических случаях у пациентов с острым геморрагическим или ишемическим колитом [24, 39].

Нетяжелая форма COVID-19 была связана с 2-мя и более симптомами со стороны ЖКТ при поступлении или диареей во время госпитализации [7]. Распространенность желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 по данным K.S. Cheung с соавторами (2020) составила 17,6%. При этом у пациентов с нетяжелым течением COVID-19 эти симптомы встречались в 11,8% случаев, а у пациентов с тяжелым течением – в 17,1% случаев. Вирусная же

РНК была обнаружена в образцах стула примерно половины (48,1%) пациентов, даже в кале, собранном после того, как образцы из дыхательных путей дали отрицательные результаты тестов [10].

Однако остается неясным, была ли инфекция SARS-CoV-2 первопричиной гастроэнтерологических симптомов, или их появление связано с обострением уже имевшихся, в том числе ранее не диагностированных заболеваний ЖКТ. Остается спорным вопрос: люди, изначально страдающие расстройствами ЖКТ, более подвержены заражению COVID-19? И влияет ли уже имеющаяся патология на течение и исход инфекции? Цель исследования: выявить наиболее вероятную основную причину появления симптомов заболеваний органов пищеварения у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. Проведен поиск 59 литературных источников из баз данных eLibrary, PubMed, Scopus, Google scholar. Все работы опубликованы за последние 4 года. Применялись такие поисковые запросы, как «желудочно-кишечные симптомы», «COVID-19», «заболевания органов пищеварения».

Результаты и их обсуждение.

Особенности пищеварительных симптомов у пациентов с COVID-19 без заболеваний ЖКТ

Лихорадка и желудочно-кишечные симптомы могут быть единственным проявлением COVID-19, что в период пандемии значительно задерживало поступление в стационар, а также приводило к ошибкам в постановке диагноза. Течение инфекции у таких пациентов было бурным, и наблюдалась более высокая частота прогрессирования заболевания до тяжелой формы, а госпитализация до достижения элиминации вируса была более длительной [22, 37]. У пациентов с симптомами поражения ЖКТ в период пандемии, по некоторым данным, рекомендовалось проводить рутинное тестирование полимеразной цепной реакции (ПЦР) в кале [22]. По другим



данным, связи между положительными результатами ПЦР в кале и частотой желудочно-кишечных симптомов или тяжестью заболевания не было найдено [30]. Время появления желудочно-кишечных симптомов при COVID-19 было вариабельно. У некоторых они присутствовали в начале болезни, до других клинических проявлений (11,6%), а у большинства (61,1%) развивались позже [30].

Ряд исследований по патогенезу желудочно-кишечных симптомов при COVID-19 выявил различные механизмы их развития, непосредственно связанные с инфицированием SARS-CoV-2. Установлено, что у пациентов с диареей наличие в стуле вирусной РНК связано с экспрессией в эпителиальных клетках ЖКТ и холангиоцитах рецептора ACE2, с которым спайковый белок SARS-CoV-2 имеет высокое сродство. Присутствие вирусного нуклеокапсидного белка у больных COVID-19 было подтверждено почти на всем протяжении ЖКТ, например, в эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, за исключением пищевода [17].

Факторами, нарушающими целостность слизистой оболочки ЖКТ при COVID-19, также являются апоптоз эпителиальных клеток и цитокиновый шторм, возникающие в ответ на инфицирование клеток [28]. Многие пациенты с COVID-19 имели значительно сниженный аппетит, что при тяжелом течении могло быть связано с искусственной вентиляцией легких и снижением секреции желудочного сока и желчи; а также с парентеральным питанием [1]. К тому же имеются данные об экспрессии ACE2 рецепторов в отдельных областях головного мозга, вследствие этого происходит дегенерация нейронов, развитие психических и нейродегенеративных расстройств [31]. На фоне стресса увеличивается высвобождение глюкокортикоидов, таких как кортизол, из коры надпочечников. Кортизол может

изменять динамику ЖКТ, повышать проницаемость кишечника и изменять микробиоту кишечника, что приводит к росту патогенных бактерий [16]. Они же могут напрямую повреждать белки мембран микроворсинок кишечного эпителия, продуцируя бактериальные протеазы [42]. Изменение микробиоты приводит к изменению местного иммунитета кишечника, как гуморального (разрушение IgA протеазами патогенных микробов, о чем было сказано выше), так и клеточного. После связывания SARS-CoV-2 с рецепторами ACE2, экспрессированными на эпителиальных клетках кишечника, продуцируются провоспалительные цитокины, которые активируя макрофаги, усиливают презентацию антигена и дифференцировку Т-клеток [56], и взаимодействуя непосредственно с эпителиальными клетками, приводят к экспрессии хемокинов и секреции противомикробных пептидов [13]. Кроме того, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки слизистой оболочки, клетки Th17, нейтрофилы, дендритные клетки и макрофаги активируются после поражения эпителиальных клеток кишечника SARS-CoV-2, что приводит к агрегации нейтрофилов и, в конечном итоге, к иммуноопосредованному повреждению кишечника [20]. Следовательно, инфекция SARS-CoV-2 способствует сверхактивному иммунному ответу, который еще больше повреждает эпителий кишечника.

Выявлены случаи вовлечения в патологический процесс поджелудочной железы и печени при COVID-19. Показано, что частота повреждения поджелудочной железы составляет 17% у больных COVID-19. У половины из них острый панкреатит развился в среднем через 22,5 дня от начала респираторных симптомов. У пациентов с признаками панкреатического повреждения отмечалось более тяжелое клиническое состояние при поступлении, выше частота жалоб на анорексию и диарею,

более низкий уровень лимфоцитов CD-3 и CD-4. Ни у одного пациента не было зафиксировано тяжелого течения панкреатита, существенно влияющего на клиническое течение COVID-19 [27]. Сочетание патологии поджелудочной железы с полиорганным поражением при COVID-19 позволяет предположить следующие патогенетические механизмы его формирования: прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2; реакция поджелудочной железы на системный воспалительный процесс; реакция на системную гипоксию вследствие дыхательной недостаточности; микро-ишемическое повреждение на фоне тяжелого эндотелиита подслизистых сосудов в поджелудочной железе. Кроме того, нельзя исключать ятрогенные механизмы повреждения (большинство больных на догоспитальном этапе получало антипиретики) [3, 41]. Малоизучены механизмы повреждения печени при COVID-2019. Рассматриваются следующие факторы: вирус-индуцированное влияние и цитокиновый шторм, как ответ на системное воспаление, гипоксия, гипотония и гиповолемия при шоке, гепатотоксичность лекарственных препаратов. Наиболее частой причиной повреждения печени при COVID-19 считают лекарственно-индуцированное повреждение в результате этиотропного лечения инфекции и патогенетической терапии (противовирусные и антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные средства) [1, 3]. В современной литературе описаны серии клинических случаев с развитием пост-COVID-19 холангиопатией или вторичным склерозирующим холангитом после тяжелой инфекции COVID-19 [4, 14, 19, 40, 44]. Во время пребывания в больнице у пациентов с такой патологией наблюдались повышенные уровни гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, без желтухи. На

магнитно-резонансной томографической холангиографии выявлен внутрипеченочный склерозирующий холангит, расширение холедоха без признаков литиаза [47]. Этиология симптомов, связанных с патологией верхних отделов ЖКТ при COVID-19, такие как анорексия, тошнота и рвота, не выяснены подробно. Даже при низкой экспрессии рецептора ACE2 в пищеводе и желудке они могут быть прямым следствием вирусного повреждения эпителия или побочным эффектом применяемой лекарственной терапии инфекции (например, анальгетиков, жаропонижающих средств, стероидов). Поскольку эндоскопические процедуры у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 проводились очень ограниченно, данные о распространенности пептических язв или их осложнений недоступны [23]. Таким образом, SARS-CoV-2 может вызывать появление пищеварительных симптомов, вследствие повреждения кишечного барьера и нарушения проницаемости его слизистой оболочки с развитием системного воспаления, цитокинового шторма, иммунотромботических нарушений, влияющих на тяжесть и прогноз заболевания. Особенности пищеварительных симптомов у пациентов с COVID-19 с заболеваниями ЖКТ Дисфункция желудочно-кишечного барьера у пациентов с COVID-19 может являться не самостоятельным симптомом, а триггером других заболеваний [58]. Анализ клинической картины COVID-19 показал отсутствие значимого влияния SARS-CoV-2 на течение хронических заболеваний печени (ХЗП). Однако, в случае вирусной этиологии ХЗП, пациенты были более расположены к развитию повреждения печени. Это, вероятно, было связано с тем, что в период SARS-CoV-2-инфекции усиливается репликация вирусов гепатита В и С. Сочетание неалкогольного стеатогепатита с такими

сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, артериальная гипертония, увеличивало риск заражения SARS-CoV-2 и развития тяжелой формы COVID-19. К группе риска также относились больные, перенесшие трансплантацию печени и получающие иммуносупрессоры, пациенты с циррозом печени, наличием острой печеночной недостаточности на фоне гепатоцеллюлярной карциномы [3]. Острая печеночная недостаточность крайне редко встречалась среди пациентов с COVID-19 без сопутствующих ХЗП, и чаще всего была связана с тяжелой пневмонией и полиорганной дисфункцией [29]. S.Singh с соавторами (2020) сравнивали результаты у больных COVID-19 с ранее существовавшим заболеванием печени и без него, и показали, что пациенты с ХЗП имели, примерно, в 3 раза более высокий риск смертности по сравнению с пациентами без них, особенно пациенты с циррозом печени (в 5 раз выше) [46]. Похожие данные получили и A.V. Kulkarni с соавторами (2020): выраженность нарушенных биохимических показателей печени в их метаанализе коррелировала с повышенным риском смерти, тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 [26]. Вывод о том, что наличие основного ХЗП значимо связано с более тяжелым течением инфекции COVID-19 и смертностью сделан A.M. Моопи соавторами (2020), смертность при этом достигала 40% [36]. D. Ji с соавторами (2020) показали, что неалкогольная жировая болезнь печени является фактором риска прогрессирования COVID-19. У таких пациентов наблюдались аномальные уровни ферментов печени и более длительное время выделения вируса [25]. Среди пациентов с ХЗП, однажды инфицированных SARS-CoV-2, наблюдался ступенчатый рост заболеваемости и смертности с увеличением тяжести цирроза печени по шкале Чайлд-Пью. Было

продемонстрировано, что исходная стадия цирроза печени, а также алкогольная жировая болезнь печени, являются независимыми факторами риска тяжелого течения инфекции и смерти от COVID-19 [33].

В дебюте COVID-19 больные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в 1,6% случаев сообщили об изменении типичных желудочно-кишечных симптомов. Однако по мере прогрессирования инфекции уже у 43,5% пациентов с ВЗК наблюдались изменения ранее существовавших желудочно-кишечных симптомов [50]. Этот показатель более чем в два раза выше, чем у пациентов с COVID-19 без основного желудочно-кишечного заболевания [10]. Анализ почти 3000 пациентов с ВЗК и COVID-19 показал, что у 26% из них возникли новые желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, боль в животе, тошнота и рвота [52]. Показана важность грамотного сбора анамнеза заболевания у таких больных: даже в случае подозрения на приступ болезни Крона или язвенного колита, необходимо узнать о наличии сопутствующих симптомов, типичных для COVID-19 [9]. C. Gadiparthi с соавторами (2020) показали связь большей частоты госпитализаций с развитием ранее существовавшей гематохезии. Однако о гематохезии сообщалось только казуистически у тяжелобольных пациентов с COVID-19 без ВЗК [15]. Пациенты со стабильной ремиссией ВЗК имели значительно меньший риск тяжелого течения COVID-19, чем пациенты с острым приступом ВЗК или с хронически-активным течением [50]. Сообщается, что частота острого панкреатита во время госпитализации у пациентов с COVID-19 составляет 0,1%. Обращает на себя внимание изменение этиологии, которая до пандемии была преимущественно билиарной, тогда как у пациентов с COVID-19 причина обычно была неизвестна [48]. Метаанализ 7 исследований с участием 2816

пациентов, в котором сравнивается тяжесть заболевания у пациентов с острым панкреатитом с COVID-19 и без него, показывает более высокую частоту панкреонекроза в случае комбинации заболеваний, более частую необходимость лечения в отделении интенсивной терапии и более высокую смертность [21]. Н. Chaudhry с соавторами (2023) показали значительное увеличение в период пандемии COVID-19 заболеваемости и смертности от острого панкреатита, вызванного алкоголем, как следствие роста потребления алкоголя и ухудшения психического здоровья населения [8].

Таким образом, тяжелое течение COVID-19 с поражением печени и повышением печеночных ферментов, с инфекционным колитом, острым панкреатитом может указывать на наличие фонового заболевания органов пищеварения, которое требует дополнительного диагностического поиска и коррекции лечения.

Дополнительные методы для дифференциальной диагностики причин желудочно-кишечных симптомов

В установлении причин желудочно-кишечных симптомов при COVID-19 большую помощь оказывают методы лабораторной и инструментальной диагностики. Р.А. Bonaffini с соавторами (2022) выявили аномальные лабораторные показатели у пациентов с COVID-19 и абдоминальными болями вследствие ишемического повреждения кишечника, инфаркта селезенки или геморрагического повреждения по данным компьютерной томографии (КТ). У них были повышены протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, нейтрофилы, С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкина-6, прокальцитонин, D-димер [5]. В клинических исследованиях описано возникновение повышения ферментов поджелудочной железы в крови более чем у 15% пациентов, даже если причинная связь между инфекцией SARS-CoV-2 и заболеваниями

поджелудочной железы не доказана [45]. Т. Zuo с соавторами (2020) показали изменение микробиоты кишечника у пациентов с COVID-19, в том числе, ранее не получавших антибиотикотерапию. У них наблюдалось обогащение условно-патогенных микроорганизмов и истощение полезной микрофлоры [59]. При проведении вирусологической и гистологической оценки образцов кишечника у пациентов с COVID-19, вирусная РНК обнаруживалась лишь в 3,4% образцов кишечника. Однако для получения более достоверных гистологических доказательств кишечной инфекции необходимы более комплексные аутопсии или хирургические образцы [11]. А.Е. Burkett с соавторами (2022) с помощью метода иммунофлуоресценции продемонстрировали признаки наличия вируса в резецированных пораженных участках кишечника [6]. Обсуждается диагностическая значимость цитруллина – аминокислоты, являющейся маркером снижения функциональной массы энтероцитов тонкой кишки. Приводятся данные о том, что уровень цитруллина плазмы крови может быть снижен у пациентов с диареей при коронавирусной инфекции [54]. У пациентов с COVID-19, которые поступили в стационар без желудочно-кишечных симптомов и не имели в анамнезе ВЗК, в большинстве случаев наблюдалось повышение фекального кальпротектина со средним значением 116 мг/кг. Была установлена сильная положительная корреляция между содержанием фекального кальпротектина и D-димера [18]. Одним из наиболее частых симптомов при КТ исследованиях пациентов с COVID-19 и гепатобилиарной дисфункцией являлась гепатомегалия. Показано, что это могло быть связано с поражением печени непосредственно вирусом, а также сопутствующими заболеваниями (ожирение, неалкогольная жировая дистрофия печени и гепатит) или в результате

лечения при госпитализации (парентеральное питание и гепатотоксические препараты) [35]. Очень важен дифференциальный диагноз колита, вызванного COVID-19, при котором возникает риск тромбоза и кровотечения с острой мезентериальной ишемией или перфорацией кишечника. При этом ультразвуковое исследование при COVID-19 неспецифично и обладает низкой чувствительностью, выявляет лишь снижение перистальтики и застой внутрипросветного содержимого. Решающую роль у пациентов с соответствующими абдоминальными симптомами играет высокоразрешающая КТ с ангиографией. Инфекция COVID-19 толстой кишки в ранние стадии на КТ обычно проявляется диффузным периферическим гиперусилением и утолщением стенки, которое может поражать один или несколько сегментов толстой кишки. Периколическая жидкость или тяжи перикишечной жировой клетчатки распространены, в то время как периколическая лимфаденопатия – нет. В поздней стадии COVID-19 на КТ органов брюшной полости визуализировались признаки увеличения мезентериальных лимфатических узлов у 22% больных. Признаки ишемического колита на КТ-ангиография: дефекты наполнения, представляющие собой эмболы или тромбы в просвете брюшной аорты и ее ветвей, наряду с гипоконтрастированием брыжеечной сосудистой аркады и снижением контрастного усиления стенки кишки [35].

G. Vanella с соавторами (2021) оценивали эндоскопические исследования ЖКТ у пациентов с COVID-19 госпитализированных в отделение интенсивной терапии, 44,4% из которых имели симптомы со стороны ЖКТ. В основном эндоскопии были неотложными по поводу явных желудочно-кишечных кровотечений. Наиболее распространенными отклонениями на

ФЭГДС были язвы (25,3%); эрозивно-язвенные диффузные поражения (16,1%) и петехиальные или геморрагические гастропатии (9,2%). И лишь у 13 пациентов наблюдалось кровотечение из-за предыдущих заболеваний ЖКТ. Среди эндоскопий нижних отделов ЖКТ в 33,3% случаев было обнаружено ишемически-подобное повреждение толстой кишки, в одном случае оно было оценено как тяжелое из-за некроза толстой кишки [55]. Показана необходимость ретроградной холангиопанкреатография для диагностики и лечения холангиопатии после COVID-19, особенно при наличии расширенного холедоха на ультразвуковом исследовании [47].

Определенный вклад в диагностику поражений ЖКТ вносит капсульная эндоскопия (КЭ). Показаны возможности КЭ в период пандемии: потенциальное предотвращение заражения между эндоскопистами и пациентами и исключение задержек в диагностике заболеваний у таких пациентов [57].

Таким образом, в диагностике инфекционного колита, вызванного COVID-19, можно использовать не только неспецифический фекальный кальпротектин, который повышается при ВЗК, но и новый маркер цитруллин, а также гистологическое исследование биоптатов с обнаружением в них РНК вируса. Специфические изменения на КТ-ангиографии органов брюшной полости (тяжи перикишечной жировой клетчатки на фоне утолщения стенки кишечника) наиболее информативны в диагностике инфекционного колита, тогда как данные ультразвуковых методов исследования неспецифичны при COVID-19.

Заключение. Возникшие пищеварительные симптомы при поражении коронавирусом органов ЖКТ вызваны непосредственным нарушением кишечного барьера, развитием и прогрессированием хронического системного воспаления, цитокинового

шторма, иммунотромботических осложнений, изменением микробиоты кишечника. Также эти симптомы могут быть проявлением обострения или дебюта хронических заболеваний органов пищеварения на фоне COVID-19, и утяжелять течение инфекции; или результатом терапии COVID-19. Требуется дифференциальный диагноз COVID-19 с ВЗК, ХЗП, хроническим и острым билиарным панкреатитом, при диарее, боли в животе, повышении в крови печеночных и панкреатических ферментов. Установить связь гастроэнтерологических симптомов с непосредственным поражением COVID-19 помогает сопоставление клинической картины с обнаружением РНК вируса в стуле, гистологических образцах, но однозначного ответа иногда может и не быть. Специфические изменения на КТ-ангиографии органов брюшной полости (тяжи перикишечной жировой клетчатки на фоне утолщения стенки кишечника) описаны только в начальной стадии COVID-19, на более поздних

стадиях изменения неспецифичны. Данные эндоскопических исследований у пациентов с COVID-19 ограничены отдельными клиническими случаями или сериями случаев, описывающими неспецифические результаты и предполагающими, что вирус напрямую повреждает поверхности слизистой оболочки ЖКТ. Это ставит под вопрос результаты проведенных исследований, большинство которых являлись ретроспективными и не оценивали исходное наличие желудочно-кишечных симптомов до появления COVID-19. В связи с особенностями взаимодействия вируса с клетками организма и разнообразием клинических проявлений заболевания, необходим комбинированный подход в диагностике заболеваний ЖКТ при COVID-19. Требуются дальнейшие проспективные крупномасштабные исследования, в которых будут учтены маркеры хронических заболеваний ЖКТ до развития инфекции COVID-19. А также исследования по изучению поражения верхних отделов ЖКТ на фоне COVID-19.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Tkachenko E.I. et al. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the context of the COVID-19 pandemic. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2020;174(4):3-18. (In Russ.) doi:10.31146/1682-8658-ecg-176-4. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(4):3-18.
2. Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. *Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>. Симаненкова В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. *Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758.
3. Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A. et al. Gastrointestinal tract, liver, and

- pancreas affected by COVID-19. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2021;10(1):30-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211001130>. Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А. и др. Поражение желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы при COVID-19. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(1):30-37.
4. Bethineedi L.D., Suvvari T.K. Post COVID-19 cholangiopathy – a deep dive. *Dig Liver Dis*. 2021;53:1235-1236. doi: 10.1016/j.dld.2021.08.001
5. Bonaffini P.A., Franco P.N., Bonanomi A. et al. Ischemic and hemorrhagic abdominal complications in COVID-19 patients: experience from the first Italian wave. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):165. doi:10.1186/s40001-022-00793-x
6. Burkett AE, Sher SB, Patel CR, et al. Gastrointestinal Manifestations of COVID-19 Infection: Clinicopathologic Findings in Intestinal Resections Performed at Single Institution. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:811546. Published 2022 Feb 14. doi:10.3389/fmed.2022.811546
7. Cárdenas-Jaén K., Sánchez-Luna S.A., Vaillou-Rocamora A. et al. Gastrointestinal symptoms and complications in patients hospitalized due to

- COVID-19, an international multicentre prospective cohort study (TIVURON project). *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*. 2023;46(6):425-438. doi:10.1016/j.gastre.2023.05.002
8. Chaudhry H., Sohal A., Sharma R. et al. Increased mortality in patients with alcohol-induced pancreatitis during the COVID-19 pandemic. *Annals of gastroenterology*. 2023;36(1):68-72. <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0769>
9. Chebli J.M.F., Queiroz N.S.F., Damiao A. et al. How to manage inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: a guide for the practicing clinician. *World J Gastroenterol*. 2021;27:1022-1042. doi: 10.3748/wjg.v27.i11.1022
10. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81-95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
11. Cuicchi D., Gabrielli L., Tardio M.L. et al. Virological and histological evaluation of intestinal samples in COVID-19 patients. *World J Gastroenterol*. 2022;28(44):6282-6293. doi:10.3748/wjg.v28.i44.6282
12. Elmunzer B.J., Spitzer R.L., Foster L.D. et al. Digestive manifestations in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:1355-1365. doi:10.1016/j.cgh.2020.09.041
13. Farin H.F., Karthaus W.R., Kujala P. et al. Paneth cell extrusion and release of antimicrobial products is directly controlled by immune cell-derived IFN- $\gamma$ . *J Exp Med*. 2014;211(7):1393-1405. doi:10.1084/jem.20130753
14. Faruqui S., Okoli F.C., Olsen S.K. et al. Cholangiopathy after severe COVID-19: clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1414-1425. doi: 10.14309/ajg.0000000000001264
15. Gadiparthi C., Perisetti A., Sayana H. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1283-1285. doi: 10.14309/ajg.0000000000000719
16. Gaibani P., D'Amico F., Bartoletti M. et al. The Gut Microbiota of Critically Ill Patients With COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:670424. doi:10.3389/fcimb.2021.670424
17. Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A. et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2020;26(31):4579-4588. doi: 10.3748/wjg.v26.i31.4579
18. Giuffrè M., Di Bella S., Sambataro G. et al. COVID-19-Induced Thrombosis in Patients without Gastrointestinal Symptoms and Elevated Fecal Calprotectin: Hypothesis Regarding Mechanism of Intestinal Damage Associated with COVID-19. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(3):E147. doi:10.3390/tropicalmed5030147
19. Gracioli A.M., Bortoli B.R., Gremelmier E.M.C. et al. Post-COVID-19 cholangiopathy. *Dig Med Res*. 2023;65:22-83. <https://dx.doi.org/10.21037/dmr-22-83>
20. Grant R.A., Morales-Nebreda L., Markov N.S. et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature*. 2021;590(7847):635-641. doi:10.1038/s41586-020-03148-w
21. Guo Y., Hu S., Wang X. et al. COVID-19 infection deteriorates the clinical condition and outcomes of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Emerg Med Int*. 2022;2022:6823866. doi: 10.1155/2022/6823866
22. Han C., Duan C., Zhang S. et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916-923. doi:10.14309/ajg.0000000000000664
23. Hunt R.H., East J.E., Lanas A. et al. COVID-19 and gastrointestinal disease: implications for the gastroenterologist. *Dig Dis*. 2021;39:119-139. doi: 10.1159/000512152
24. Hutchinson K.A., Karatzios C., Sant'Anna A., Morantz G. Novel association between SARS-COV-2 infection and acute haemorrhagic colitis in a paediatric patient. *J Paediatr Child Health*. 2023;59(3):563-564. doi: 10.1111/jpc.16322
25. Ji D., Qin E., Xu J. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol*. 2020;73(2):451-453. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.044
26. Kulkarni A.V., Kumar P., Tevethia H.V. et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):584-99. doi:10.1111/apt.15916
27. Kumar V., Barkoudah E., Souza D.A.T. et al. Clinical course and outcome among patients with acute pancreatitis and COVID-19. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2021;33(5):695-700. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002160>
28. Lehmann M., Allers K., Heldt C. et al. Human small intestinal infection by SARS-CoV-2 is characterized by a mucosal infiltration with activated CD8+ T cells. *Mucosal Immunol*. 2021;14(6):1381-1392. doi:10.1038/s41385-021-00437-z
29. Lenti M.V., Borrelli de Andreis F., Pellegrino I. et al. Impact of COVID-19 on liver function: Results from an internal medicine unit in Northern Italy. *Intern Emerg Med*. 2020;15:1399-1407. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02425-w>
30. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997-1001. doi:10.1136/gutjnl-2020-321013
31. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127

32. Mao R., Qiu Y., He J.S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:667-678. doi:10.1016/S2468-1253(20)30126-6
33. Marjot T., Moon A.M., Cook J.A. et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021;74(3):567-577. doi:10.1016/j.jhep.2020.09.024
34. Martín Sánchez F.J., Martínez-Sellés, M., Molero García, J.M. et al. Insights for COVID-19 in 2023. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia.* 2023;36(2):114-124. doi:10.37201/REQ/122.2022
35. Mavropoulou X., Psoma E., Papachristodoulou A. et al. Gastrointestinal Imaging Findings in the Era of COVID-19: A Pictorial Review. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(7):1332. doi:10.3390/medicina59071332
36. Moon A.M., Webb G.J., Aloman C. et al. High Mortality Rates for SARS-CoV-2 Infection in Patients with Pre-existing Chronic Liver Disease and Cirrhosis: Preliminary Results from an International Registry, *Journal of Hepatology.* 2020;73(3):705-708. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.013
37. Pan L., Mu M., Yang P. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766-773. doi:10.14309/ajg.0000000000000620
38. Parohan M., Yaghoobi S., Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res.* 2020;50:924-935. <https://doi.org/10.1111/hepr.13510>
39. Paul T., Joy A.R., Alsoub H.A.R.S., Parambil J.V. Case Report: Ischemic Colitis in Severe COVID-19 Pneumonia: An Unforeseen Gastrointestinal Complication. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(1):63-65. doi: 10.4269/ajtmh.20-1262
40. Pizarro Vega N.M., Valer Lopez-Fando P., de la Poza Gómez G. et al. Secondary sclerosing cholangitis: a complication after severe COVID-19 infection. *Gastroenterol Hepatol.* 2023;46(6):46-466. doi: 10.1016/j.gastrohep.2022.04.003
41. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 2020;24(1):353. doi:10.1186/s13054-020-03062-7
42. Prasad R., Patton M.J., Floyd J.L. et al. Plasma Microbiome in COVID-19 Subjects: An Indicator of Gut Barrier Defects and Dysbiosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9141. doi:10.3390/ijms23169141
43. Rahman S., Montero M.T.V., Rowe K. et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(5):601-621. doi:10.1080/17512433.2021.1902303
44. Roth N.C., Kim A., Vitkovski T. et al. Post-COVID-19 cholangiopathy: a novel entity. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:1077-1082. doi: 10.14309/ajg.0000000000001154
45. Schulz C., Mayerle J., Stubbe H.C. et al. COVID-19 from a gastroenterological perspective. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020;145(15):1033-1038. <https://doi.org/10.1055/a-1167-5825>
46. Singh S., Khan A. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 Among Patients With Preexisting Liver Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology.* 2020;159(2):768-771.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.064
47. Soldera J., Balbinot R.A., Balbinot S.S. Biliary casts in post-COVID-19 cholangiopathy. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition).* 2023;46(4):319-320. doi:10.1016/j.gastre.2022.08.003
48. Su Y.J., Chen T.H. Surgical intervention for acute pancreatitis in the COVID-19 era. *World J Clin Cases.* 2022;10:11292-11298. doi: 10.12998/wjcc.v10.i31.11292
49. Sun Z., Song Z.G., Liu C. et al. Gut microbiome alterations and gut barrier dysfunction are associated with host immune homeostasis in COVID-19 patients. *BMC medicine,* 2022;20(1):24. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02212-0>
50. Teich N., Ludewig C., Schmelz R. et al. Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion auf Symptomatik und Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Z Gastroenterol.* 2021;59(11):1189-1196. doi: 10.1055/a-1508-6734
51. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843-851. doi:10.1111/apt.15731
52. Ungaro R.C., Agrawal M., Brenner E.J. et al. New gastrointestinal symptoms are common in inflammatory bowel disease patients with COVID-19: data from an international registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;28(2):314-317. doi: 10.1093/ibd/izab184
53. Ungaro R.C., Sullivan T., Colombel J.F., Patel G. What Should Gastroenterologists and Patients Know About COVID-19?. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1409-1411. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.020
54. Uzzan M., Soudan D., Peoch K. et al. Patients with COVID-19 present with low plasma citrulline concentrations that associate with systemic inflammation and gastrointestinal symptoms. *Digestive and Liver Disease.* 2020;2(10):1104-1105. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.06.042>
55. Vanella G., Capurso G., Burti C. et al. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: an international multicentre study. *BMJ Open Gastroenterol.*



2021;8(1):e000578. doi:10.1136/bmjgast-2020-000578

56. Walrath T., Malizia R.A., Zhu X. et al. IFN- $\gamma$  and IL-17A regulate intestinal crypt production of CXCL10 in the healthy and inflamed colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;318(3):G479-G489.

doi:10.1152/ajpgi.00208.2019

57. Xie X.P., Sheng L.P., Han C.Q, et al. Features of capsule endoscopy in COVID-19 patients with a six-month follow-up: A prospective observational

study. *J Med Virol.* 2022;94(1):246-252. doi:10.1002/jmv.27308

58. Xue W., Honda M., Hibi T. Mechanisms of gastrointestinal barrier dysfunction in COVID-19 patients. *World J Gastroenterol.* 2023;29(15):2283-2293. doi:10.3748/wjg.v29.i15.2283

59. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944-955.e8.

doi:10.1053/j.gastro.2020.05.048

## ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Теодозова.Э.Л.<sup>1</sup>. Хомутова Е.Ю.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО “Омский государственный медицинский университет” Минздрава России; 644099 Омск, ул. Ленина, 12, Российская Федерация

<sup>2</sup>БУЗОО “Областная клиническая больница”, Омск; 644111 Омск, ул. Березовая, 3, Российская Федерация

### Авторы:

Теодозова Элина Леонидовна, ординатор 2 года обучения по специальности “Рентгенология” кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО “ОмГМУ” Минздрава России. ORCID 0000-0003-2035-1943

Хомутова Елена Юрьевна – доктор мед. наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики ОмГМУ. ORCID 0000-0001-9508-2202. SPIN 7148-7270

### Автор, ответственный за переписку:

Теодозова Элина Леонидовна – врач ординатор кафедры лучевой диагностики ОмГМУ, E-mail: telapiya@list.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-12-26-35

Рак молочной железы (РМЖ) занимает второе место по распространённости среди всех злокачественных опухолей и является наиболее частым онкологическим заболеванием у женщин. В данном литературном обзоре подробно рассматривается вопрос внедрения в клиническую практику систем искусственного интеллекта (ИИ) на основе сверточных нейронных сетей. Данное направление в диагностической медицине весьма перспективно, и во многом способно улучшить существующие и прочно вошедшие в повседневную практику методы визуализации молочной железы. К таким методам относят маммографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Маммографический скрининг является передовым инструментом ранней диагностики рака молочной железы, позволившим снизить показатель смертности от данного заболевания за последние тридцать лет на 30 %. Тем не менее у метода есть и потенциальные недостатки, к которым относят ложноположительные и ложноотрицательные результаты, связанные с явлением суммации тканей на двухмерном снимке, а также с повышенной плотностью анатомических структур молочных желез. Системы искусственного интеллекта призваны улучшить и упростить данный метод визуализации, сокращая время на интерпретацию изображений. В настоящее время данные цифровые системы для внедрения их практику еще недостаточно изучены, имеется много ошибок и недочетов в интерпретации маммограмм. Следующим широко используемым методом визуализации молочной железы является УЗИ. Данный метод способен обнаружить новообразования, скрытые при маммографии у женщин с анатомически плотной структурой ткани молочной железы, что делает его особенно полезным в диагностике рака у женщин репродуктивного возраста. Однако, ультразвуковое исследование также имеет свои недостатки, среди которых выделяют операторозависимость метода. В настоящее время активно используется система искусственного интеллекта S-detect (2018 год, Samsung Medison), способная интерпретировать изображение, автоматически считывая информацию в режиме реального времени, повышая тем самым эффективность ультразвука. Программа уже на этапах пробного тестирования с 2019 года продемонстрировала высокую чувствительность, специфичность и точность (95.8%, 93.8%, 89.6% соответственно) при выявлении доброкачественных и злокачественных образований молочной железы. На сегодняшний день нет утвержденных методических рекомендаций по

применению программ искусственного интеллекта в ультразвуковой диагностике, при этом требуются дальнейшие исследования и доказательства полезности такой синергии. Программы искусственного интеллекта, совмещенные с МРТ-диагностикой, также продемонстрировали повышение эффективности и чувствительности метода. Однако, и в таком совмещении также отмечались ложноположительные и ложноотрицательные результаты (в том числе пропуски патологии).

Проведен обзор литературы по базам научных статей PubMed и Google Scholar. Внимание было сосредоточено на полнотекстовых статьях.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, рак молочной железы, маммография.

## ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN RADIAL DIAGNOSTICS OF BREAST CANCER

Teodozova.E.L. Khomutova E.Yu

<sup>1</sup>Omsk State Medical University

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, Omsk

Breast cancer (BC) ranks second in prevalence among all malignant tumors and is the most frequent cancer in women. This literature review details the introduction of artificial intelligence (AI) systems based on ultra-precise neural networks into clinical practice. This direction in diagnostic medicine is very promising, and in many ways can improve the existing and firmly entered into everyday practice methods of breast imaging. Such methods include mammography, ultrasound (USG) and magnetic resonance imaging (MRI). Mammography screening is an advanced tool for early detection of breast cancer, which has reduced the mortality rate from the disease by 30% in the last thirty years. Nevertheless, the method has potential drawbacks, including false positives and false negatives due to the phenomenon of tissue summation on a two-dimensional image, as well as the increased density of anatomical structures of the breast. Artificial intelligence systems are designed to improve and simplify this imaging method, reducing the time required for image interpretation. At present, these digital systems for their implementation in practice are not yet sufficiently studied, there are many errors and flaws in the interpretation of mammograms. The next widely used method of breast visualization is ultrasound. This method is able to detect neoplasms hidden by mammography in women with anatomically dense breast tissue structure, which makes it particularly useful in cancer diagnosis in women of reproductive age. However, ultrasound also has its disadvantages, among which stand out the operator-dependence of the method. Currently, the artificial intelligence system S-detect (2018, Samsung Medison) is actively used, which is able to interpret the image, automatically reading information in real time, thus increasing the effectiveness of ultrasound. The program has already demonstrated high sensitivity, specificity and accuracy (95.8%, 93.8%, 89.6%, respectively) in detecting benign and malignant breast masses in the trial phases from 2019. To date, there are no approved guidelines for the use of artificial intelligence programs in ultrasound diagnostics, with further research and evidence of the utility of such synergy required. Artificial intelligence programs combined with MRI diagnostics have also demonstrated increased efficiency and sensitivity of the method. However, false positives and false negatives (including missed pathology) have also been reported in this combination.

A literature review of PubMed and Google Scholar article databases was performed. The focus was on full-text articles.

Keywords: artificial intelligence, breast cancer, mammography.

### **Актуальность**

Рак молочной железы входит в пятерку наиболее распространенных злокачественных опухолей, занимая 2-е место (11,6 %) среди всех онкологических заболеваний [1, 17]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2020 году у 2,3 миллиона женщин впервые был диагностирован рак молочной железы, а во всем мире было зарегистрировано 685 000 смертей от данного заболевания [2,4]. С целью снижения смертности от рака молочной железы, во многих странах мира была введена скрининговая маммография [2]. За последние тридцать лет она снизила этот показатель на 30 % [6, 7, 13]. Маммографический скрининг по сей день является передовым методом визуализации для ранней диагностики РМЖ [1, 6]. Тем не менее у метода есть и потенциальные недостатки [11]. К ним относят ложноположительные результаты, приводящие к дополнительной визуализации или биопсии, что, в свою очередь, увеличивает медицинские расходы и эмоциональный стресс для пациенток, а также ложноотрицательные результаты, когда рак молочной железы либо не обнаруживается при маммографии, либо возникают ошибки интерпретации, что в конечном итоге приводит к задержке постановки диагноза [14, 27]. В настоящее время активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику системы искусственного интеллекта на основе сверхточных нейронных сетей, призванные улучшить и упростить данный метод визуализации [5, 8]. Данные цифровые системы активно разрабатываются и используются врачами-рентгенологами по всему миру в маммографическом скрининге, ультразвуковой диагностике и магнитно-резонансной томографии. Уже имеются накопленные данные доказывающие, что системы, разработанные на основе сверхточных нейронных сетей, являются наиболее эффективными методами в

медицине и превосходят традиционные методы визуализации [8].

### **Маммография**

Маммография вот уже несколько десятилетий является передовым инструментом скрининга рака молочной железы, применяемым ежегодно при обследовании более 200 миллионов женщин [29]. Однако некоторые ограничения в чувствительности и специфичности данного метода сохраняются, несмотря на самые последние технологические усовершенствования [22].

Маммография, как пленочная, так и цифровая, предполагает получение двухмерного изображения всех анатомических структур молочной железы в двух проекциях [9, 25]. В результате на снимке здоровая ткань может скрыть образование, или наоборот, имитировать патологический участок [11]. Точность маммографического скрининга

значительно снижается у женщин с большим количеством фиброгладулярной ткани в молочных железах, которая присутствует у половины обследованных пациенток и отвечает за одну треть пропущенных случаев рака [9, 28, 30]. Учитывая данную структурную особенность визуализации молочных желез на маммограммах (в том числе и профилактических), а также растущую нехватку врачей-рентгенологов, требуются альтернативные методы, позволяющие упростить и улучшить программы скрининга [20]. В последние годы активно разрабатываются и используются для автоматического анализа профилактических маммограмм системы искусственного интеллекта (ИИ), основанные на сверхточных нейронных сетях [23, 25].

Карпов О.Э. и соавторы (2021 г.) в своей статье описали ретроспективное когортное исследование, которое включало группу пациенток из 49 человек, проходивших скрининг в

НМХЦ имени Н.И. Пирогова в период с 01.10.2017 г. по 01.10.2020 г., и имевших верифицированный диагноз злокачественного поражения по данным гистологии [1]. Авторами была разработана и использована система искусственного интеллекта «Цельс». Исследования были анонимизированы и предоставлены для анализа двум врачам-рентгенологам с опытом работы 8 и 18 лет. Расхождения между мнениями врачей решались путем консенсуса [1]. Используемая в исследовании система искусственного интеллекта «Цельс» предназначалась для выявления подозрительных на наличие злокачественных новообразований молочной железы областей. Система в качестве входных данных использовала полный набор из четырех изображений маммограммы и давала им соответствующую оценку [1].

В ходе исследования были полученные следующие результаты:

- 44 случая, в которых заключение поставлено верно системой искусственного интеллекта «Цельс» и врачами-рентгенологами;
- 1 случай, в котором заключение поставлено верно системой «Цельс» и неверно врачами-рентгенологами;
- 4 случая, в которых заключение поставлено неверно системой «Цельс» и верно врачами-рентгенологами. При этом следует отметить, что система определила новообразования как доброкачественные с рекомендацией проведения дополнительного обследования [1].

Результаты исследования продемонстрировали перспективность использования данной цифровой системы «Цельс», в частности были определены злокачественные образования в 45 случаях из 49 общего числа, что составляет 92%. Исследователи сделали вывод, что данная система может быть полезна для «двойного прочтения» врачами разной квалификации [1].

Mattie Salim и соавторы в своей работе описали ретроспективное исследование, проводимое в больнице Стокгольма, Швеция, в период с 2008 по 2015 год [35]. В исследовании приняли участие 8805 женщин в возрасте от 40 до 74 лет, которые прошли маммографический скрининг. В выборку вошли 739 женщин, у которых был диагностирован рак молочной железы, и 8066 здоровых женщин [35]. Интерпретация результатов была проведена с использованием трех систем искусственного интеллекта ИИ-1, ИИ-2, ИИ-3, и двух врачей-рентгенологов первого и второго чтения [22,35].

Чувствительность для искусственного интеллекта ИИ-1 составила 81,9%, для ИИ-2 - 67,0%, для ИИ-3 - 67,4%. Чувствительность для врача-рентгенолога первого чтения составила 77,4% и 80,1% - для врача-рентгенолога второго чтения. Совместная работа системы искусственного интеллекта ИИ-1 и врача-рентгенолога первого чтения позволила достичь чувствительности 88,6% при специфичности 93,0%. Ни одна другая комбинация систем искусственного интеллекта и врачей-рентгенологов не превзошла этот уровень чувствительности. ИИ-1 был обучен большему количеству данных, в отличие от систем ИИ-2 и ИИ-3 [22,35].

Jeong Hoop Lee и соавторы (2022 год, Южная Корея) в своем ретроспективном исследовании изучали возможности использования искусственного интеллекта, основанного на сверхточных нейронных сетях, с целью повышения эффективности обнаружения рака молочной железы врачами-рентгенологами [19]. Было взято в общей сложности 200 случаев изменений в молочной железе, выявленных на проведенной с марта 2009 по сентябрь 2018 года маммографии, при этом данные включали подтвержденные биопсией злокачественные образования - 100 случаев, доброкачественные образования - 40 случаев и отрицательные - 60 случаев [19]. В

исследовании учувствовали десять рентгенологов с разным уровнем профессионального опыта. Из них пятеро (группа №1) были с опытом работы в области визуализации молочных желез от 4 до 19 лет, и пятеро (группа №2) были рентгенологами общего профиля с опытом работы от 1 года до 10 лет [19]. Врачи-рентгенологи из 1 группы сначала описывали маммограммы при помощи программы искусственного интеллекта, а через два месяца повторно интерпретировали эти же снимки самостоятельно. Интервал в 2 месяца был необходим для сведения к минимуму возможного влияния системы искусственного интеллекта на время интерпретации снимков [19]. Врачи из 2 группы сначала описывали маммограммы с помощью искусственного интеллекта, а затем самостоятельно, без интервала в 2 месяца. Используемая система искусственного интеллекта была обучена обнаруживать рак молочной железы, используя данные 170 230 маммограмм, включая данные о более чем 30 000 случаях рака молочной железы. В результате исследования Jeong Hoop Lee с соавторами сделали однозначный вывод о значительном повышении чувствительности маммографии с использованием программ искусственного интеллекта как в группе №1 (с 74,6% до 88,6%), так и в группе №2 (с 52,1% до 79,4%), что составляет рост почти на 15% (группа №1) и на более чем 27% (группа №2) [19]. Также в выводах исследования было отмечено, что использование искусственного интеллекта может сократить среднее время анализа маммограмм, вероятно за счет более быстрого выявления патологических изменений и оформления заключения. Было высказано предположение, что сокращение времени на интерпретацию маммограмм как профилактических, так и диагностических, повысит эффективность работы врачей-

рентгенологов в клинической практике [19, 25].

### **Ультразвуковая диагностика (УЗИ)**

Популяционный скрининг рака молочной железы с помощью маммографии снижает смертность от данного заболевания на 31-48% [7]. Тем не менее, у женщин с анатомически плотной структурой молочных желез чувствительность метода составляет всего 61% [13, 36]. Таким пациенткам требуется дообследование с применением дополнительных методов визуализации для выявления скрытого рака на маммографии [36]. Одним из таких методов дообследования является ультразвуковое исследование [33]. УЗИ молочных желез имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами визуализации, включая распространенность, доступность метода, относительно более низкую стоимость, отсутствие ионизирующего излучения и возможность оценки изображений в режиме реального времени [36]. УЗИ молочных желез способно обнаружить новообразования, скрытые при маммографии, что делает его особенно полезным методом в диагностике рака у женщин с анатомически плотной структурой молочных желез, в первую очередь у женщин репродуктивного периода [30]. Однако и ультразвуковое исследование имеет свои недостатки, в первую очередь связанные с зависимостью данного метода визуализации от опыта, знаний врача и технических возможностей УЗ-оборудования [33]. Программы искусственного интеллекта, используемые в ультразвуковой диагностике, способны повысить эффективность данного метода, автоматически выявляя участки измененной эхогенности, подозрительные на патологические [33]. Anton Becker и соавторы (2018 год, Швеция) проводили ретроспективное исследование для оценки эффективности программы искусственного интеллекта на основе нейронных сетей для

классификации рака молочной железы [33]. Они обнаружили, что точность программ ИИ для диагностики рака молочной железы при УЗИ сопоставима с точностью заключения врачей ультразвуковой диагностики. При дальнейшем усовершенствовании данная цифровая система может стать хорошим помощником в диагностике рака молочной железы для начинающих врачей [33].

Seokmin Han и соавторы (2017 год, Южная Корея) использовали программу искусственного интеллекта для дифференцировки разных типов поражений и образований молочных желез на ультразвуковых изображениях [33]. Программа на основе нейронных сетей показала хорошие результаты, среди которых – показатели диагностической точности около 90%, чувствительности – 86% и специфичности – 96%. Эти многообещающие результаты демонстрируют перспективы применения цифровых систем в выявлении РМЖ врачами ультразвуковой диагностики [33].

Ting Xiao и соавторы в своем исследовании (2018 год, Китай) сравнивали возможности использования в ультразвуковой диагностике трех программ искусственного интеллекта на основе сверхточных нейронных сетей и традиционной модели ИИ на основе машинного обучения для дифференцировки доброкачественных и злокачественных опухолей молочных желез. Исследователи обнаружили, что использование всех трех программ искусственного интеллекта по отдельности и в комбинациях превзошло возможности традиционной модели ИИ на основе машинного обучения. Показатель чувствительности данного метода составил 85% [33].

В настоящее время активно разрабатываются системы искусственного интеллекта, позволяющие идентифицировать и маркировать образования молочной

железы на ультразвуковом изображении в режиме реального времени [33]. К таким программам относится цифровая система S-detect [16].

Qun Xia и соавторы в своем исследовании (Китай, 2021 год) оценивали диагностическую эффективность программы S-detect (2019 год, Samsung Medison) с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений молочной железы [16, 33, 34]. Пациентку укладывали в положение лежа на спине, запрокинув руки за голову, чтобы как можно больше обнажить молочные железы и область подмышечных впадин. Сканирование последовательно проводилось двумя врачами ультразвуковой диагностики с опытом работы не менее 5 лет. После самостоятельной интерпретации изображений и оформления заключения врачи использовали программу ИИ S-Detect [33, 34]. Система выделяла границу поражения в качестве интересующей области, автоматически перечисляя характеристики поражения (размер, глубина, форма, границы и т. д.) и автоматически создавая предполагаемое заключение о характере новообразования [16]. Далее проводилась компрессионная эластография. Цвет эластографии был разделен на зеленый и синий, что отражает жесткость и эластичность ткани. Если образование повышенной жесткости, оно было окрашено в темно-синий цвет и определяло это как признак злокачественности. Эластичные образования окрашивались в светло-зеленый цвет, что определялось как признак доброкачественности и было подтверждено при верификации после биопсии [16]. В итоге доброкачественные поражения составили 40,0% (16/40), а злокачественные – 60,0% (24/40). Система искусственного интеллекта S-Detect продемонстрировала высокую чувствительность, специфичность и точность (95.8%, 93.8%, 89.6% соответственно) при выявлении

доброкачественных и злокачественных образований молочной железы [33, 34]. Совместное исследование с программой искусственного интеллекта повышает точность диагностики до 90% [33, 34]. В настоящее время нет рекомендаций по применению искусственного интеллекта с ультразвуком в клинической практике, и требуются дополнительные исследования для доказательства полезности метода [24, 34].

### **Магниторезонансная томография (МРТ)**

Женщинам из группы высокого риска, которым требуется дообследование после маммографии, рекомендуется выполнение МРТ молочных желез [12,21]. Комбинация этих методов повышает чувствительность обнаружения рака до 92,7% [31]. При дообследовании с применением УЗИ, чувствительность маммографии при выявлении РМЖ (в гибридном варианте) составляет всего 52% [21].

Рандомизированное контролируемое исследование по скринингу рака молочной железы (DENSE) в Нидерландах (2019 год), оценивающее частоту выявления РМЖ у женщин с анатомически плотной структурой молочных желез при использовании МРТ, продемонстрировало потенциальную пользу применения данного метода визуализации в дообследовании пациенток с показателем выявления рака 16,5 на 1000 случаев и снижением на 50% заболеваемости интервальным раком [15, 18, 32].

Mio Adachi и соавторы в своей статье (2020 год, Япония) описали ретроспективное исследование, где пациенткам была проведена МРТ молочных желез с контрастным усилением (гадолиний) в период с марта 2014 года по октябрь 2018 года, и были диагностированы доброкачественные или злокачественные поражения [3]. В исследовании использовалась система искусственного интеллекта (RetinaNet, 2017 год, США), в которую был загружен

набор томограмм, включающий 30 нормальных, 49 доброкачественных и 135 злокачественных случаев [3]. В этом наборе поражения молочной железы были помечены как “доброкачественные” или “злокачественные” врачом рентгенологом с 10-летним стажем работы [3]. Далее результаты МРТ молочных желез ретроспективно оценивались врачами-рентгенологами с 20-летним, 6-летним, 4-летним и 1 летним стажем работы самостоятельно, а в качестве «второго чтения» с использованием искусственного интеллекта [3]. В результате показатели чувствительности и специфичности МРТ с использованием программы искусственного интеллекта составили 92% и 83% соответственно, а для четырех рентгенологов 85% и 84% соответственно [3]. Системой искусственного интеллекта на основе нейронной сети (RetinaNet) было зарегистрировано семь ложноположительных и четыре ложноотрицательных случая, также был допущен пропуск злокачественного образования в области подмышечной впадины [3]. Данная программа весьма перспективна, но необходимо продолжение её усовершенствования с включением больших объемов данных [3, 10, 26].

### **Заключение**

В настоящее время сложно представить практическую медицину без использования разнообразных цифровых систем. Данные компьютерные программы на протяжении нескольких лет активно разрабатываются и совершенствуются по всему миру. Они призваны улучшить и упростить раннюю диагностику многих заболеваний, тем самым повышая качество жизни пациентов. Особенно это направление перспективно в лучевой диагностике рака молочной железы. Искусственный интеллект на основе нейронных сетей обладает невероятным потенциалом для повышения точности



диагностики, эффективности работы рентгенологов, при этом позволяя снизить рабочую нагрузку на врача, занимающегося описанием снимков молочной железы. Кроме того, постоянное взаимодействие рентгенолога с программами искусственного интеллекта, с точки зрения взаимного обучения позволит значительно повысить качество принимаемых решений как цифровой системой, так и врачом.

Имеющиеся на сегодняшний день данные об использовании искусственного интеллекта в диагностике рака молочной железы, используя такие методы визуализации как маммография, ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная

томография, далеки от того качества и количества, которые необходимы для их внедрения их медицинскую практику. Однако, как и другие новые технологии, эти системы требуют тщательной оценки в клинической практике с использованием большого и разнообразного набора данных, прежде чем получить широкое распространение. В перспективе при дальнейшем усовершенствовании цифровых систем, повышении чувствительности и специфичности с использованием больших объемов данных высокого качества, эти системы могут стать весьма востребованными, в качестве первого или второго чтения, учитывая нехватку врачей-рентгенологов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Karpov O.E., Bronov O.Yu., Kapninsky A.A. Comparative study of the results of data analysis of digital mammography system based on artificial intelligence "cels" and radiologists. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov 2021;16(2): 86-92. doi:10.25881/20728255\_2021\_16\_2\_86. Russian (Карпов О.Э., Бронов О.Ю., Капнинский А.А. Компаративное исследование результатов анализа данных цифровой маммографии системы на основе искусственного интеллекта «цельс» и врачей-рентгенологов. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2021;16(2):86-92. doi: 10.25881/20728255\_2021\_16\_2\_86.).
2. Strunkin D.N., Kononchuk V.V., Gulyaeva L.F. Modern aspects of systematics, diagnosis and treatment of breast cancer. Tumors of the female reproductive system 2022;18(1):25-39. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39. Russian (Стрункин Д.Н., Конончук В.В., Гуляева Л.Ф. Современные аспекты систематики, диагностики и лечения рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(1):25–39. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39.).
3. Adachi M., Fujioka T., Tateishi U. Detection and Diagnosis of Breast Cancer Using Artificial Intelligence Based Assessment of Maximum Intensity Projection Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Images. *Diagnostics* 2020;10(5): 330-335. doi.org/10.3390/diagnostics10050330
4. Almalki Y., Soomro T., Ali A. Computerized Analysis of Mammogram Images for Early Detection of Breast Cancer. *Healthcare* 2022;10(5): 1-9. doi.org/10.3390/healthcare10050801
5. Alruwaili M., Gouda W. Automated Breast Cancer Detection Models Based on Transfer Learning. *Sensors* 2022;22(3): 1-8. doi.org/10.3390/s22030876
6. Chang Y., An J., Ryu J. Artificial Intelligence for Breast Cancer Screening in Mammography (AI-STREAM): A Prospective Multicenter Study Design in Korea Using AI-Based CADE/x. *Journal Breast Cancer* 2022;25(1):57-68. doi.org/10.4048/jbc.2022.25.e4
7. Chiwome L., Okojie O., Hamid P. Artificial Intelligence: Is It Armageddon for Breast Radiologists? *Cureus* 2020;12(6): 1-8. doi:10.7759/cureus.8923
8. Dahlblom V., Andersson I., Dustler M. Artificial Intelligence Detection of Missed Cancers at Digital Mammography That Were Detected at Digital Breast Tomosynthesis. *Radiology Artificial Intelligence* 2021;3(6): 1-7. doi:10.1148/ryai.2021200299
9. Elhakim M., Graumann O., Larsen L. et al. Kunstig intelligens til cancerdiagnostik i brystkræftscreening. *Ugeskr Læger* 2020;182(5): 1-9
10. Freeman K., Geppert J., Taylor-Phillips S. Use of artificial intelligence for image analysis in breast cancer screening programmes: systematic review of test accuracy. *British Medical Journal* 2021; 374:1-16. doi:10.1136/bmj.n1872
11. Geras K., Mann R., Moy L. Artificial Intelligence for Mammography and Digital Breast Tomosynthesis: Current Concepts and Future Perspectives. *Radiology* 2019; 293(6):246–259. doi.org/10.1148/radiol.2019182627

12. Herent P., Schmauch B. Detection and characterization of MRI breast lesions using deep learning. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2019;100(4): 219-225. doi.org/10.1016/j.diii.2019.02.008
13. Hendrix N., Hauber B., Veenstra D. Artificial intelligence in breast cancer screening: primary care provider preferences. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2021;28(6): 1117–1124. doi.org/10.7910/DVN/EX4NG2
14. Hyun Yoon J., Kim E. Deep Learning-Based Artificial Intelligence for Mammography. *Korean Journal Radiology* 2021;22(8): 1225-1239. doi.org/10.3348/kjr.2020.1210
15. Jiao H., Jiang X., Li L. Deep Convolutional Neural Networks-Based Automatic Breast Segmentation and Mass Detection in DCE-MRI. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* Volume 2020;25(2): 1-7. doi.org/10.1155/2020/2413706
16. Kim K., Song M., Yoon J. Clinical application of S-Detect to breast masses on ultrasonography: a study evaluating the diagnostic performance and agreement with a dedicated breast radiologist. *Ultrasonography* 2017; 36:3–9.
17. Kyuwan L., Laura K., Joanne E.M. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Current Oncology Reports* 2019;21(5): 1-5 doi: 10.1007/s11912-019-0787-1
18. Lassau N., Estienne T., Vomecourt P. Five simultaneous artificial intelligence data challenges on ultrasound, CT, and MRI. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2019;100(4):199-209. doi.org/10.1016/j.diii.2019.02.001
19. Lee J., Kim K., Choi H. Improving the Performance of Radiologists Using Artificial Intelligence-Based Detection Support Software for Mammography: A Multi-Reader Study. *Korean Journal Radiology* 2022;23(5):505-516. doi.org/10.3348/kjr.2021.0476
20. Marinovich M., Wylie E., Houssami N. Artificial intelligence (AI) to enhance breast cancer screening: protocol for population-based cohort study of cancer detection. *British Medical Journal Open* 2022;12(2): 1-7. doi:10.1136/bmjopen-2021-054005
21. Mehdy M., Ng P., Gomes C. Artificial Neural Networks in Image Processing for Early Detection of Breast Cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2017;5(2): 1-13. doi: 10.1155/2017/2610628
22. Pacilè S., Lopez J., Fillard P. Improving Breast Cancer Detection Accuracy of Mammography with the Concurrent Use of an Artificial Intelligence Tool. *Radiology: Artificial Intelligence* 2020;2(6): 1-8. doi.org/10.1148/ryai.2020190208
23. Park G., Kang B., Lee J. Retrospective Review of Missed Cancer Detection and Its Mammography Findings with Artificial-Intelligence-Based, Computer-Aided Diagnosis. *Diagnostics* 2022;12(2): 1-5. doi.org/10.3390/diagnostics12020387
24. Plichta J., Ren Y., Thomas S. Implications for Breast Cancer Restaging Based on the 8th Edition AJCC Staging Manual. *Annals of Surgery* 2020;271(1): 169-176. doi: 10.1097/SLA.0000000000003071
25. Rodriguez-Ruiz A., Lang K., Sechopoulos I. Stand-Alone Artificial Intelligence for Breast Cancer Detection in Mammography: Comparison With 101 Radiologists. *Journal of the National Cancer Institute* 2019;111(9): 916-921. doi: 10.1093/jnci/djy222
26. Salim M., Wahlin E., Strand F. External Evaluation of 3 Commercial Artificial Intelligence Algorithms for Independent Assessment of Screening Mammograms. *JAMA Oncology* 2020;6(10):1581-1588. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3321
27. Schaffter T., Buist D., Jung H. Evaluation of Combined Artificial Intelligence and Radiologist Assessment to Interpret Screening Mammograms. *JAMA Network Open* 2020;3(3): 1-13. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0265
28. Sechopoulos I., Mann R. Stand-alone artificial intelligence - The future of breast cancer screening? *The Breast* 2020;49(3): 254-260. doi.org/10.1016/j.breast.2019.12.014
29. Sechopoulos I., Teuwen J., Mann R. Artificial intelligence for breast cancer detection in mammography and digital breast tomosynthesis: State of the art. *Seminars in Cancer Biology* 2021;72(2): 214-225
30. Shen Y., Shamout F., Geras K. Artificial intelligence system reduces false-positive findings in the interpretation of breast ultrasound exams. *Nature Communications* 2021;12(3):1-11. doi.org/10.1038/s41467-021-26023-2
31. Tomas R., Sayat A., Atienza A. Detection of breast cancer by ATR-FTIR spectroscopy using artificial neural networks. *Plos one* 2022;17(1): 1-13. doi.org/10.1371/journal.pone.0262489
32. Weitao Ha and Zahra Vahedi. Automatic Breast Tumor Diagnosis in MRI Based on a Hybrid CNN and Feature-Based Method Using Improved Deer Hunting Optimization Algorithm. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2021; 19(2): 1-10. doi.org/10.1155/2021/5396327
33. Wu G., Zhou L., Dietrich C. Artificial intelligence in breast ultrasound. *World Journal Radiology* 2019;11(2): 19-26. doi: 10.4329/wjr.v11.i2.19
34. Xia Q., Cheng Y., Hu J. et al. Differential diagnosis of breast cancer assisted by S-Detect artificial intelligence system. *Mathematical Biosciences and Engineering* 2021;18(4): 3680-3689. doi: 10.3934/mbe.2021184
35. Youk J., Kim E. Research Highlight: Artificial Intelligence for Ruling Out Negative Examinations in Screening Breast MRI. *Korean Journal Radiology* 2022;23(2): 153-155. doi.org/10.3348/kjr.2021.0912
36. Zelst J., Tan T., Karssemeijer N. Validation of radiologists' findings by computer-aided detection (CAD) software in breast cancer detection with automated 3D breast ultrasound: a concept study in implementation of artificial intelligence software. *Acta Radiologica* 2020;61(3): 312–320. doi.org/10.1177/0284185119858051

## **САРКОПЕНИЯ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

Тихонравова Д.В., Бикбавова Г.Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Авторы:**

Тихонравова Дарья Владимировна, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. SPIN-код: 6103-6690.

### **Автор, ответственный за переписку:**

Тихонравова Дарья Владимировна, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. nobrainnogain@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-12-36-44

С появлением термина «саркопения» и его дефиниции, обновленной в 2010 и 2018 годах, началось активное изучение данного феномена. Саркопения – это генерализованное, прогрессирующее снижение массы скелетных мышц, силы и работоспособности, ведущее к снижению качества жизни, повышенному риску падений, госпитализации и смертности. Изначально потеря мышечной массы рассматривалась как ассоциированное с возрастом состояние. Сегодня растет интерес к преждевременно развившейся саркопении, что наблюдается на фоне злокачественных новообразований, недостаточности питания и хронических воспалительных процессов, в числе которых воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Данные, касательно саркопении у пациентов с ВЗК, ограничены. Тем не менее, опубликованные исследования указывают на взаимосвязь саркопении с неблагоприятными послеоперационными исходами, потребностью в оперативном лечении и активностью заболевания. Стоит отметить, что саркопения – довольно распространенное явление среди больных ВЗК, и наблюдается в 20-70% случаев. Характер нарушений нутритивного статуса у пациентов, страдающих ВЗК, претерпевает изменения в связи с распространенной повсеместно эпидемией ожирения. Саркопения у таких пациентов может протекать под маской ожирения, длительно оставаясь недиагностированной.

Целью обзора был анализ актуальной информации о частоте встречаемости саркопении у пациентов с ВЗК, влиянии ее на течение заболевания и исходы оперативного лечения. Вопросы, требующие решения на сегодняшний день: разработка диагностических критериев для оценки саркопении у пациентов с ВЗК; включение саркопении в существующие модели прогнозирования операционных рисков; проведение многоцентровых проспективных исследований, подтверждающих влияние саркопении на характер течения и активность ВЗК.

Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed и Google Scholar по ключевым словам: саркопения, воспалительные заболевания кишечника, нутритивный статус, мальнутриция, язвенный колит, болезнь Крона.

Ключевые слова: саркопения, воспалительные заболевания кишечника, нутритивный статус.

## SARCOPENIA AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: CURRENT INFORMATION.

Tikhonravova D.V., Bikbavova G.R..

Omsk State Medical University

With the appearance of the term "sarcopenia" and its definition, updated in 2010 and 2018, an active study of this phenomenon began. Sarcopenia is a generalized, progressive decline in skeletal muscle mass, strength, and performance leading to reduced quality of life, increased risk of falls, hospitalization, and mortality. Initially, loss of muscle mass was considered an age-associated condition. Today, there is growing interest in premature sarcopenia, which is seen in the setting of malignancy, malnutrition, and chronic inflammatory processes, including inflammatory bowel disease (IBD). Data regarding sarcopenia in patients with IBS are limited. However, published studies suggest a relationship between sarcopenia and unfavorable postoperative outcomes, need for surgical treatment, and disease activity. It is worth noting that sarcopenia is a fairly common phenomenon among patients with CKD, and is observed in 20-70% of cases. The nature of nutritional status disorders in patients suffering from CLC is undergoing changes due to the widespread epidemic of obesity. Sarcopenia in such patients may occur under the mask of obesity, remaining undiagnosed for a long time.

The aim of the review was to analyze the current information on the incidence of sarcopenia in patients with IBS, its impact on the course of the disease and outcomes of surgical treatment. The following issues need to be addressed today: development of diagnostic criteria for the evaluation of sarcopenia in patients with ICD; inclusion of sarcopenia in the existing models of predicting surgical risks; conducting multicenter prospective studies confirming the influence of sarcopenia on the course and activity of ICD.

Literature search containing information on relevant studies was conducted in PubMed and Google Scholar by keywords: sarcopenia, inflammatory bowel disease, nutritional status, malnutrition, ulcerative colitis, Crohn's disease.

Keywords: sarcopenia, inflammatory bowel disease, nutritional status.

### **Введение**

Саркопения рассматривается как ассоциированное с возрастом прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарушением функции скелетных мышц и уменьшением их массы, сопровождающееся повышенным риском падений, переломов, госпитализации и смертности [14, 55]. По современным представлениям на первый план выступает именно функциональная активность, наиболее надежными показателями которой являются мышечная сила и работоспособность [17]. Несмотря на то, что саркопения часто является следствием старения

организма, в определенных случаях она может развиваться вторично, в связи с системными воспалительными процессами, ограничением физической активности и дефицитом нутриентов.

Ряд исследований в последние годы продемонстрировал взаимосвязь саркопении с развитием послеоперационных осложнений, удлинением сроков госпитализации, и снижением показателя общей выживаемости в онкологической практике [32, 41, 53]. Саркопения при ВЗК изучена мало, но уже были получены данные о ее влиянии на послеоперационные исходы,

необходимость в хирургическом лечении.

### **Саркопения при ВЗК. Механизмы развития.**

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – групповое понятие, объединяющее болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), общим для которых является развитие хронического, рецидивирующего иммунного воспаления в стенке полых органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Согласно эпидемиологическим исследованиям показатель заболеваемости ВЗК в урбанизированных странах неуклонно растет, поражая преимущественно молодых пациентов, тем самым обуславливая социальную значимость этой группы заболеваний [1].

Среди пациентов с ВЗК по данным разных исследований саркопения встречается от 20 до 70% наблюдений [46, 56, 57]. В роли ведущего звена патогенеза в ее развитии выступает мальнутриция [46]. Синдром недостаточности питания наблюдается у пациентов, страдающих ВЗК, в 20-85% случаев, являясь результатом хронического неспецифического воспаления, ограничений в еде, обусловленных плохой переносимостью некоторых пищевых продуктов, синдромом мальабсорбции и повреждения кишечного эпителия.

В рамках синдрома мальнутрии развивается также дефицит витамина D, роль которого в последние годы активно изучается. Помимо обеспечения минеральной плотности костной ткани, витамин D участвует в мышечном сокращении, регулируя концентрацию внутриклеточного кальция, пролиферацию и дифференцировку миоцитов. В слизистой ЖКТ он участвует в модуляции иммунного ответа, оказывая противовоспалительно действие [4, 20], а также обеспечивает целостность эпителиального барьера слизистой оболочки посредством регуляции белков плотных контактов

[38, 68]. Дефицит витамина D среди больных ВЗК нередкое явление и встречается у 30-47% пациентов [28]. Отмечена корреляция между дефицитом витамина D и риском развития саркопии, сердечнососудистых заболеваний, ожирения, остеопороза [63]. Механизмы, посредством которых дефицит витамина D ведет к потере мышечной массы, включают снижение экспрессии рецептора витамина D [8], угнетение окислительного фосфорилирования [5], митохондриальную дисфункцию и повышенное образование активных форм кислорода [19], что прямо или опосредовано ведет к распаду мышечных волокон.

Вклад в развитие мальнутриции вносит также резекция участка тонкой или толстой кишки, что в совокупности с хроническим воспалением ведет к снижению времени контакта пищевого комка и всасывающей поверхности. БК характеризуется вовлечением в патологический процесс всех отделов ЖКТ, включая тонкий отдел кишечника, где преимущественно происходит всасывание нутриентов, что закономерно сопровождается большей частотой развития синдрома недостаточности питания [35, 54, 56]. Механизм развития саркопии при ВЗК складывается также из неконтролируемого высвобождения в кровь провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 [64], синтезируемых в том числе и адипоцитами мезентериальной жировой ткани [11, 39], лекарственных воздействий и ограничения физической активности [65].

Динамическое равновесие между синтезом и распадом белков скелетных мышц поддерживается за счет постоянного поступления аминокислот с пищей. В их усвоении непосредственную роль играет кишечная микрофлора, изменения состава и разнообразия которой могут сказываться на биодоступности аминокислот [47]. Вырабатываемые в процессе

жизнедеятельности кишечных бактерий вещества, наиболее изученными из которых являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), также способны оказывать влияние на синтез мышечных волокон [44]. Попадая в системный кровоток и усваиваясь скелетными мышцами, КЦЖК воздействуют на митохондрии, стимулируя синтез мышечных белков [50, 61]. Сигнальные пути, посредством которых микробиота кишечника влияет на мышечную систему, объединены названием «ось скелетная мускулатура-кишечник». Для больных ВЗК характерно снижение количества и видового разнообразия кишечных бактерий, дисбаланс между бактериями, продуцирующими про- и противовоспалительные цитокины, что закономерно ведет к изменениям в работе сигнальных путей [43, 45]. Таким образом, дисбиоз кишечника у пациентов с ВЗК рассматривается как один из механизмов, индуцирующих развитие саркопении. Для оценки массы скелетной мускулатуры в клинических исследованиях используют двух-энергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, биоимпедансный анализ и площадь поперечного сечения поясничной мышцы на уровне 3-го поясничного позвонка, полученную методом компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Преимуществом лучевых методов является возможность одновременной диагностики состояния органов брюшной полости и оценка мышечной системы. Подчеркивается необходимость разработки диагностических критериев саркопении для пациентов с ВЗК, поскольку существующие на данный момент критерии были разработаны для диагностики первичной, возраст-ассоциированной, саркопении. Больные ВЗК составляют группу высокого риска развития нутритивной недостаточности. В связи с этим при установлении диагноза ВЗК и затем не

реже 1 раза в год им рекомендованы скрининговые исследования [29]. Такое пристальное внимание объясняется тем, что развитие мальнутриции у пациентов с ВЗК ухудшает прогноз и качество жизни, а также повышает частоту осложнений и смертность [29]. Валидизированные скрининговые инструменты, позволяющие оценить нутритивный статус у больных ВЗК, на сегодняшний день отсутствуют [27]. Тем не менее, в число используемых инструментов входят скрининг нутритивного риска (NRS-2002), универсальный скрининг недостаточности питания (MUST), скрининг недостаточности питания (MST), оценка риска мальнутриции при воспалении (MIRT), а также скрининг нутритивного риска при ВЗК (SaskIBD-NR) [52].

#### **Саркопения и периоперационный риск у больных ВЗК.**

Разработанные на сегодняшний день шкалы для стратификации периоперационного риска чаще учитывают наличие коморбидных состояний, которые не всегда адекватно отражают физиологические резервы организма. Основная задача на этом этапе – оценить способность организма противостоять операционному стрессу. Особенности пациентов с ВЗК являются преимущественно молодой возраст, активное воспаление, потребность в иммуносупрессивной терапии и оперативном лечении. Для улучшения исходов хирургических вмешательств рекомендуется адекватная оценка предоперационных рисков с учетом нутритивного статуса больного. В предоперационном периоде среди пациентов с саркопенией наблюдали снижение показателя индекса массы тела (ИМТ) и уровня альбумина и высокий показатель СРБ ( $p < 0,001$ ) [24, 67]. Согласно другим публикациям 40% таких больных имели нормальный показатель ИМТ и 20% имели избыточный вес, так называемое саркопеническое ожирение [4]. Авторы

отмечают необходимость оценки указанных параметров при невозможности использования более точных методов диагностики саркопении.

Исследования, включающие исключительно пациентов с ЯК, продемонстрировали, что саркопения выступает в роли маркера, свидетельствующего о необходимости эскалации медикаментозной терапии и проведении колэктомии у пациентов с тяжелой атакой [18]. Результаты о высокой частоте колэктомии среди пациентов с саркопенией были получены также в исследовании T Zhang с соавт. ( $p=0,003$ ) [67]. Кроме того, саркопения рассматривается в качестве независимого фактора, определяющего необходимость в оперативном вмешательстве ( $p=0,027$ ) [8, 24].

Ретроспективные когортные исследования показали, что саркопения выступает в роли независимого предиктора неблагоприятных послеоперационных исходов среди больных ВЗК моложе 40 лет [30, 48]. А послеоперационные осложнения III и выше класса по Clavien-Dindo чаще развивались у пациентов с саркопенией ( $p=0,027$ ;  $p=0,005$ ) [48, 66]. Отмечено также, что ведущее значение в развитии послеоперационных осложнений имеют мальнутриция и гипоальбуминемия [9].

### **Саркопения и степень активности ВЗК.**

В исследовании, проведенном в Китае, пациенты с ЯК были разделены на 2 группы в зависимости от степени активности заболевания – пациенты с индексом Мейо менее 6 и более 6 [67]. Саркопения значительно чаще наблюдалась у больных с высоким индексом активности заболевания ( $p<0,001$ ), выступая в роли независимого предиктора высокого индекса Мейо (ОШ 8,49;  $p=0,007$ ). После колэктомии уровень альбумина, концентрация гемоглобина и процент мышечной массы значимо возрастали, тогда как тяжесть саркопении уменьшалась, тем самым

подтверждая роль активного воспаления [67]. Эти данные согласуются с полученными в другом исследовании данными, где наблюдали обратное развитие саркопении на фоне терапии инфликсимабом у пациентов с БК [59].

### **Саркопения и компонентный состав тела у больных ВЗК.**

ВЗК в значительной степени влияют на состояние питания пациентов, что сопровождается изменениями компонентного состава тела. Для рутинной оценки нутритивного статуса в клинической практике используют ИМТ. Антропометрические данные не позволяют определить состояние мышечной системы, объем висцеральной, подкожной и межмышечной жировой ткани, поэтому расчет ИМТ в качестве основного метода в контексте ВЗК неинформативен [2, 31]. Это объясняется тем, что у пациентов, страдающих ВЗК, отмечено уменьшение мышечной массы, в то время как индекс жировой массы и висцерального жира возрастает [11]. При этом увеличение висцеральной жировой ткани не обязательно коррелирует с ИМТ [22]. Прролиферация брыжеечной жировой ткани, наиболее характерная для БК, сопровождается четырехкратным увеличением количества адипоцитов на единицу площади [26, 49]. Ряд исследователей связывают увеличение массы висцерального жира с более агрессивным течением заболевания, плохим ответом на медикаментозную терапию и, как следствие, необходимостью в хирургическом лечении [13, 33, 34]. Наряду с саркопенией висцеральное ожирение выступает в роли независимого фактора риска развития послеоперационных осложнений [58, 62]. Также увеличение количества висцерального жира ассоциировано с послеоперационным рецидивом БК [40]. В то же время для пациентов с ЯК подобных взаимосвязей обнаружено не было, что, вероятно, связано с локализацией патологического процесса исключительно в слизистой

оболочке и отсутствием трансмурального поражения [18].

### **Саркопеническое ожирение или саркопения при ожирении у больных ВЗК?**

Ожирение сопровождается гиперплазией и гипертрофией адипоцитов, инфильтрацией жировой ткани иммунокомпетентными клетками [25] и, что особенно важно, образованием адипокинов. Способность жировой ткани вырабатывать сигнальные молекулы и влиять на метаболизм внутренних органов, то есть работать как орган эндокринной системы, была открыта относительно недавно, став одним из главных достижений в этой области [37]. Одним из эффекторных органов является мышечная ткань, паракринная регуляция которой осуществляется адипоцитами, расположенными меж- и внутримышечно. Дизрегуляция работы эндокринной функции жировой ткани сопровождается развитием местного воспаления за счет продукции свободных жирных кислот, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [60]. Провоспалительные цитокины жировой ткани индуцируют митохондриальную дисфункцию, сопровождающуюся нарушением  $\beta$ -окисления липидов, образованием активных форм кислорода, тем самым запуская и поддерживая дисфункцию скелетных мышц [36].

Учитывая подобные влияния адипокинов на мышечную ткань, возникает вопрос о том, насколько справедливым является термин «саркопеническое ожирение». Способность клеток жировой ткани вызывать дисфункцию скелетной мускулатуры и апоптоз миоцитов смещает равновесие в сторону первичного развития ожирения, а затем, как следствие, саркопении. Чтобы подчеркнуть механизм и последовательность этапов патогенеза, был предложен термин «саркопения при ожирении» [36].

### **Обсуждение и выводы.**

Риск развития саркопении у пациентов с ВЗК повышен, что объясняется длительным течением воспалительного процесса, сопутствующим синдромом недостаточности питания, приемом медикаментов. Ее наличие не всегда очевидно в связи с распространенным как в популяции, так и среди больных ВЗК, ожирением [15, 42], а использование стандартных методов оценки нутритивного статуса зачастую не позволяет распознать саркопению. Однако имеющиеся на данный момент диагностические критерии были разработаны для оценки первичной саркопении, поэтому исследователи отмечают необходимость разработки специфических критериев для пациентов с ВЗК. В изученных публикациях диагностика саркопении основывалась на оценке массы мышц без учета силы и выносливости, и, вследствие отсутствия диагностических критериев, нижняя граница нормы варьирует в разных исследованиях. Сегодня уже не вызывают сомнения негативные эффекты, ассоциированные с этим состоянием. Однако многоцентровые проспективные исследования о влиянии саркопении на характер течения, активность заболевания и исходы оперативного лечения у пациентов, страдающих ВЗК, не проводились. Анализ имеющихся на данный момент литературных данных позволяет сформулировать следующие выводы:

1. Саркопения ассоциирована с большей частотой послеоперационных осложнений у больных ВЗК и выступает в роли независимого предиктора оперативного вмешательства.
2. Саркопения ассоциирована с высокой активностью ВЗК.
3. Саркопеническое ожирение является одной из особенностей современного фенотипа больного с ВЗК.
4. Оценка наличия и лечение саркопении и мальнутриции у больных ВЗК в будущем может стать одной из терапевтических целей в дополнение к



КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ  
РЕМИССИИ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. и соавт. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66–73. (Kniazev OV, Shkurko TV, Kagramanova AV et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease. State of the problem (review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):66-73.) doi: 10.17116/dokgastro2020902166.
2. Павлова З.Ш., Голодников И.И. Скрытое пресаркопеническое ожирение у пациента с воспалительными заболеваниями кишечника // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020;9(3):59–62. (Pavlova Z.Sh., Golodnikov I.I. Latent presarcopenic obesity in a patient with inflammatory bowel disease. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3): 59–62.) doi: 10.33029/2304-9529-2020-9-3-59-62.
3. Adams DW, Gurwara S, Silver HJ, et al. Sarcopenia is common in overweight patients with inflammatory bowel disease and may predict need for surgery. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1182–1186. doi: 10.1097/MIB.0000000000001128.
4. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(2):80-90. doi: 10.1038/ncpendmeto716.
5. Ashcroft SP, Bass JJ, Kazi AA et al. The vitamin D receptor regulates mitochondrial function in C2C12 myoblasts. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;1;318(3):C536-C541. doi: 10.1152/ajpcell.00568.2019.
6. Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL et al. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2020;31;12(2):372. doi: 10.3390/nu12020372.
7. Bamba S, Sasaki M, Takaoka A et al. Sarcopenia is a predictive factor for intestinal resection in admitted patients with Crohn's disease. *PLoS One*. 2017;23;12(6):e0180036. doi: 10.1371/journal.pone.0180036.
8. Bass JJ, Nakhuda A, Deane CS et al. Overexpression of the vitamin D receptor (VDR) induces skeletal muscle hypertrophy. *Mol Metab*. 2020;42:101059. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101059.
9. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM et al. ECCO-ESCP consensus on surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):1–16. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx061.
10. Bryant RV, Ooi S, Schultz CG et al. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(9):895–906. doi:10.1111/apt.13156.
11. Bryant RV, Schultz CG, Ooi S et al. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: Gains in Adiposity despite High Prevalence of Myopenia and Osteopenia. *Nutrients*. 2018; 10(9):1192. doi:10.3390/nu10091192.
12. Bryant RV, Trott MJ, Bartholomeusz FD et al. Systematic review: body composition in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):213–25. doi:10.1111/apt.12372.
13. Büning C, von Kraft C, Hermsdorf M et al. Visceral Adipose Tissue in Patients with Crohn's Disease Correlates with Disease Activity, Inflammatory Markers, and Outcome. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2590-7. doi: 10.1097/MIB.0000000000000527.
14. Cederholm T, et al., ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition, *Clinical Nutrition* (2016), doi:10.1016/j.clnu.2016.09.004.
15. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
16. Clark R, Johnson R. Malabsorption Syndromes. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(3):361-374. doi: 10.1016/j.cnur.2018.05.001.
17. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
18. Cushing KC, Kordbacheh H, Gee MS et al. Sarcopenia is a Novel Predictor of the Need for Rescue Therapy in Hospitalized Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*. 2018;29;12(9):1036-1041. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy064.
19. Daussin FN, Boulanger E, Lancel S. From mitochondria to sarcopenia: Role of inflammaging and RAGE-ligand axis implication. *Exp Gerontol*. 2021;146:111247. doi: 10.1016/j.exger.2021.111247.
20. De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13-27. doi: 10.1038/nrgastro.2015.186.
21. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148-1161. doi: 10.1007/s12603-018-1139-9.
22. Dhaliwal A, Quinlan JI, Overthrow K et al. Sarcopenia in Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Overview. *Nutrients*. 2021;17;13(2):656. doi: 10.3390/nu13020656.

23. Ding Z, Wu XR, Remer EM et al. Association between high visceral fat area and postoperative complications in patients with Crohn's disease following primary surgery. *Colorectal Dis.* 2016;18(2):163-72. doi: 10.1111/codi.13128.
24. Erős A, Soós A, Hegyi P et al. Sarcopenia as an independent predictor of the surgical outcomes of patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Surg Today.* 2020;50(10):1138-1150. doi: 10.1007/s00595-019-01893-8.
25. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
26. Fink C, Karagiannides I, Bakirtzi K et al. Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(8):1550-7. doi: 10.1002/ibd.22893.
27. Fiorindi C, Dragoni G, Scaringi S et al. Relationship between Nutritional Screening Tools and GLIM in Complicated IBD Requiring Surgery. *Nutrients.* 2021;30;13(11):3899. doi: 10.3390/nu13113899.
28. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S et al. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients.* 2019;7;11(5):1019. doi: 10.3390/nu11051019.
29. Forbes A, Escher J, Hébuterne X et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36(2):321-347. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.027.
30. Ge X, Jiang L, Yu W et al. The importance of sarcopenia as a prognostic predictor of the clinical course in acute severe ulcerative colitis patients. *Dig Liver Dis.* 2021;53(8):965-971. doi: 10.1016/j.dld.2021.03.031.
31. Grillot J, D'Engremont C, Parmentier AL et al. Sarcopenia and visceral obesity assessed by computed tomography are associated with adverse outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Nutr.* 2020;39(10):3024-3030. doi: 10.1016/j.clnu.2020.01.001.
32. Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI et al. Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2013;100(11):1523-30. doi: 10.1002/bjs.9258.
33. Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(10):2118-24. doi: 10.1097/MIB.0b013e31829cf401.
34. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD et al. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(4):482-8. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.015.
35. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P et al. Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(7):1556-62. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07520.x.
36. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev.* 2017;35:200-221. doi: 10.1016/j.arr.2016.09.008.
37. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-56. doi: 10.1210/jc.2004-0395.
38. Kong J, Zhang Z, Musch MW et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(1):G208-16. doi: 10.1152/ajpgi.00398.2007.
39. Li F, Li Y, Duan Y et al. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;33:73-82. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.10.003.
40. Li Y, Zhu W, Gong J et al. Visceral fat area is associated with a high risk for early postoperative recurrence in Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2015;17(3):225-34. doi: 10.1111/codi.12798.
41. Liefvers JR, Bathe OF, Fassbender K et al. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer.* 2012;107(6):931-6. doi: 10.1038/bjc.2012.350
42. Morgan PT, Smeuninx B, Breen L. Exploring the Impact of Obesity on Skeletal Muscle Function in Older Age. *Front Nutr.* 2020;7:569904. doi: 10.3389/fnut.2020.569904.
43. Nardone OM, de Sire R, Petito V et al. Inflammatory Bowel Diseases and Sarcopenia: The Role of Inflammation and Gut Microbiota in the Development of Muscle Failure. *Front Immunol.* 2021;12:694217. doi: 10.3389/fimmu.2021.694217.
44. Ni Lochlainn M, Bowyer RCE, Steves CJ. Dietary Protein and Muscle in Aging People: The Potential Role of the Gut Microbiome. *Nutrients.* 2018;10(7):929. doi: 10.3390/nu10070929.
45. Nishida A, Inoue R, Inatomi O et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(1):1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5.
46. Nishikawa H, Nakamura S, Miyazaki T et al. Inflammatory Bowel Disease and Sarcopenia: Its Mechanism and Clinical Importance. *J Clin Med.* 2021;10(18):4214. doi: 10.3390/jcm10184214.
47. Oliphant, K., Allen-Vercoe, E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome* 7, 2019; 7(91):1-15. doi:10.1186/s40168-019-0704-8.
48. Pedersen M, Cromwell J, Nau P. Sarcopenia is a Predictor of Surgical Morbidity in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(10):1867-1872. doi: 10.1097/MIB.0000000000001166.

49. Peyrin-Biroulet L, Chamailard M, Gonzalez F et al. Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hallmark or an innocent bystander? *Gut*. 2007;56(4):577-83. doi: 10.1136/gut.2005.082925.
50. Picca A, Fanelli F, Calvani R et al. Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:7026198. doi: 10.1155/2018/7026198.
51. Pizzoferrato M, de Sire R, Ingravalle F et al. Characterization of Sarcopenia in an IBD Population Attending an Italian Gastroenterology Tertiary Center. *Nutrients*. 2019; 11(10):2281. doi:10.3390/nu11102281.
52. Power L, Mullally D, Gibney ER et al. MaNuEL Consortium. A review of the validity of malnutrition screening tools used in older adults in community and healthcare settings - A MaNuEL study. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;24:1-13. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.02.005.
53. Reisinger KW, van Vugt JL, Tegels JJ et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2015;261(2):345-52. doi: 10.1097/SLA.0000000000000628
54. Rocha R, Santana GO, Almeida N et al. Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase. *Br J Nutr*. 2009;101(5):676-9. doi: 10.1017/S0007114508032224.
55. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):990S-991S. doi: 10.1093/jn/127.5.990S.
56. Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:8646495. doi: 10.1155/2017/8646495.
57. Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(11):1562-8. doi: 10.1002/ibd.20504
58. Shimizu A, Tani M, Kawai M et al. Influence of visceral obesity for postoperative pulmonary complications after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(8):1401-10. doi: 10.1007/s11605-011-1436-7.
59. Subramaniam K, Fallon K, Ruut T et al. Infliximab reverses inflammatory muscle wasting (sarcopenia) in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(5):419-28. doi: 10.1111/apt.13058.
60. Takahashi Y, Sato S, Kurashima Y et al. Reciprocal Inflammatory Signaling Between Intestinal Epithelial Cells and Adipocytes in the Absence of Immune Cells. *EBioMedicine*. 2017;23:34-45. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.07.027.
61. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C et al. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis? *Nutrients*. 2017;9(12):1303. doi: 10.3390/nu9121303.
62. Tsujinaka S, Konishi F, Kawamura YJ et al. Visceral obesity predicts surgical outcomes after laparoscopic colectomy for sigmoid colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(12):1757-65; discussion 1765-7. doi: 10.1007/s10350-008-9395-0.
63. Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y. Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2020;12(10):3189. doi: 10.3390/nu12103189.
64. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y et al. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):6-21. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.6.
65. Werkstetter KJ, Ullrich J, Schatz SB et al. Lean body mass, physical activity and quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *J Crohns Colitis*. 2012;6(6):665-73. doi: 10.1016/j.crohns.2011.11.017.
66. Zhang T, Cao L, Cao T et al. Prevalence of Sarcopenia and Its Impact on Postoperative Outcome in Patients With Crohn's Disease Undergoing Bowel Resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(4):592-600. doi: 10.1177/0148607115612054.
67. Zhang T, Ding C, Xie T et al. Skeletal muscle depletion correlates with disease activity in ulcerative colitis and is reversed after colectomy. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1586-1592. doi: 10.1016/j.clnu.2016.10.004.
68. Zhang YG, Wu S, Lu R et al. Tight junction CLDN2 gene is a direct target of the vitamin D receptor. *Sci Rep*. 2015;5:10642. doi: 10.1038/srep10642.

## МИКРОВЯЗКОСТЬ МЕМБРАН ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Хлынова А.Э., Ширманова М.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

### Авторы:

Хлынова Александра Эмильевна, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Ширманова Марина Вадимовна, к.б.н., зав. лаб., зам. директора по науке НИИ Экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

### Автор, ответственный за переписку:

Хлынова Александра Эмильевна-студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, sashahlynova@list.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-12-45-57

Онкологические заболевания занимают вторую строчку в структуре пациентской смертности в мире. Таким образом актуальную задачу представляет собой разработка новых и усовершенствование уже существующих методов лечения онкологических заболеваний, поиск новых мишеней для химиопрепаратов. Клеточная мембрана может служить таргетной мишенью для терапии, так как является первым барьером для химиопрепаратов. Изменение биофизических параметров плазматической мембраны, в том числе вязкости играет существенную роль в развитии патологических состояний организма.

Несмотря на фундаментальное значение вязкости для жизнедеятельности клетки, этот параметр остается мало изученным и его роль в патогенезе заболеваний и ответе на терапию до конца не ясна. Вязкость мембран опухолевых клеток определяет степень их злокачественности, потенциал метастазирования, происхождение раковых клеток, а также существенно отличается от их нормальных аналогов. Также вязкость мембраны изменяется в процессе индукции резистентности к лекарственным препаратам и отличается у чувствительных опухолевых клеток и их резистентных аналогов, то есть вязкость плазматической мембраны может служить диагностическим показателем.

Вязкостные изменения мембран опухолевых клеток напрямую зависят от их липидного состава плазматической мембраны. Различное содержание в плазматической мембране тех или иных липидов, в частности, холестерина, играет существенную роль в формировании мишеней для химиопрепаратов, их локализации внутри мембраны и проникновении внутрь опухолевой клетки. Липидный состав плазматической мембраны также изменяется в процессе химиотерапии и в процессе индукции резистентности к лекарственным препаратам. Соответственно измененный липидный состав мембраны может служить прогностическим критерием при ответе опухоли на химиотерапию.

На основе анализа состояния исследований в области изучения вязкости опухолевых клеток выявлено, что актуальной задачей является изучение роли вязкости мембран в процессе онкогенеза и ее изменений в процессе терапевтического воздействия. Исследования в этом направлении представляют интерес для разработки новых терапевтических подходов и индивидуализации лечения.

**Ключевые слова:** онкологические заболевания, химиотерапия, мембрана, микровязкость, флуоресцентные молекулярные ротаторы, оптический биоимиджинг, FLIM, экспериментальная онкология

## MICROVISCOSITY OF TUMOR CELL MEMBRANES

Khlynova A.E., Shirmanova M.V.

Volga Region Research Medical University

Oncologic diseases occupy the second line in the structure of patient mortality in the world. Thus, the development of new and improvement of existing methods of treatment of oncologic diseases, search for new targets for chemopreparations is an urgent task. Cell membrane can serve as a targeting target for therapy, as it is the first barrier for chemopreparations. Changes in biophysical parameters of the plasma membrane, including viscosity, play an essential role in the development of pathological states of the organism.

Despite the fundamental importance of viscosity for cell vital activity, this parameter remains poorly studied and its role in disease pathogenesis and response to therapy is not completely clear. Tumor cell membrane viscosity determines the degree of malignancy, metastasis potential, origin of cancer cells, and differs significantly from their normal counterparts. Also, membrane viscosity changes in the process of induction of drug resistance and differs between sensitive tumor cells and their resistant counterparts, i.e. plasma membrane viscosity can serve as a diagnostic indicator.

Viscosity changes in tumor cell membranes directly depend on their lipid composition of the plasma membrane. Different content of certain lipids in the plasma membrane, in particular, cholesterol, plays an essential role in the formation of targets for chemopreparations, their localization inside the membrane and penetration inside the tumor cell. The lipid composition of the plasma membrane is also altered during chemotherapy and during the induction of drug resistance. Accordingly, the altered lipid composition of the membrane may serve as a prognostic criterion for tumor response to chemotherapy.

Based on the analysis of the state of research in the field of tumor cell viscosity studies, it was revealed that it is an urgent task to study the role of membrane viscosity in the process of oncogenesis and its changes in the course of therapeutic action. Studies in this direction are of interest for the development of new therapeutic approaches and individualization of treatment.

Keywords: oncological diseases, chemotherapy, membrane, microviscosity, fluorescent molecular rotors, optical bioimaging, FLIM, experimental oncology

## Введение

Микровязкость мембран играет важнейшую роль в функционировании живых клеток, так как является одним из ключевых параметров регуляции ее биофизического и морфологического состояния.

Микровязкость цитоплазматической мембраны контролирует множество процессов, таких как трансмембранный транспорт молекул, проницаемость для молекул, каталитическая активность ферментов. Изменения вязкостных и эластических свойств мембран живых клеток зачастую связаны с развитием тех или иных патологий в организме, в том числе онкологических заболеваний. Однако, связь между микровязкостью мембраны, её липидным составом и ответом опухолевых клеток на лечение, изучена мало. В первую очередь, это связано с отсутствием адекватных методов, позволяющих с высокой точностью измерить микровязкость и липидный состав мембран клеток в реальном времени. Поэтому актуальной задачей является прижизненный анализ изменений микровязкости мембран живых клеток.

Особый интерес представляет исследование микровязкости опухолевых клеток и тканей ввиду повсеместного распространения онкологических заболеваний. Злокачественные опухоли занимают второе место как в общей статистике заболеваний, так и в статистике смертности пациентов. Известно, что вязкость опухолевых клеток отличается от нормальных, теоретически, этот параметр может служить диагностическим показателем. С другой стороны, известно, что микровязкость опухолевых клеток изменяется в процессе терапии (ФДТ, химиотерапии) и, следовательно, может служить инструментом для оценки эффективности проводимой терапии.

## Понятие вязкости и её роль в жизнедеятельности клетки

Вязкость, с точки зрения физики, – одно из явлений переноса, свойство текучих тел (жидкостей и газов) оказывать сопротивление перемещению одной их части относительно другой. Микровязкость - это трение, испытываемое одной частицей при её взаимодействии в процессе диффузии с окружающей средой в масштабе микрометра длины. Данная величина измеряется в Паскалях (Па) или Пуазах (1 пуаз=Па\*с).

Микроскопическая вязкость является одним из ключевых биофизических параметров, контролирующих скорость диффузии молекулярных частиц и, следовательно, влияющих на скорость реакции диффузионно-контролируемых процессов на микроскопическом уровне. Таким образом микровязкость мембран играет ключевую роль в функционировании здоровой клетки, а изменения значений данного параметра с сопутствующим воздействием на активность мембранных белков и клеточную коммуникацию часто сопровождают трансформацию нормальной клетки в злокачественную.

Изменение значения микровязкости в живой клетке может существенно отразиться как на скорости чисто химических реакций, так и на ряде физических явлений, имеющих первостепенное значение для процессов, происходящих в клетке [15]. Например, изменение микровязкости влияет на диффузию химических веществ, скорость Броуновского движения, электропроводность и др. [37,47,62]. Вязкость вносит большой вклад в такие процессы, как внутриклеточный сигналинг и транспорт, диффузия короткоживущих интермедиатов и метаболитов (например, активных форм кислорода и азота), синтетические процессы, каталитическую активность многих ферментов и др. [75,72].

Вязкость является одним из важнейших свойств жидкого содержимого клетки - цитоплазмы. Вязкость цитоплазмы обусловлена структурой составляющих её биополимеров и субклеточных

образований и зависит от степени дисперсности и гидратации коллоидов, содержания воды в клетке, температуры и других факторов. Это свойство цитоплазмы тесно связано с обменом веществ: чем выше вязкость, тем обычно менее интенсивно идут обменные процессы [17]. Цитоплазма представляет собой сложную многокомпонентную среду, влияющую на диффузию биомолекул, и, как следствие, скорость реакций в клетке [54,55,76]. Существует предположение, что цитоплазматическая вязкость изменяется во время разных фаз клеточного цикла [8,28,45]. Однако в недавних исследованиях показана парадоксальная стабильность вязкости цитоплазмы клеток Hela-EGFR во всех фазах в отличие от мембранной вязкости [76]. Единственное значительное изменение вязкости было замечено в S-фазу, но не превышало 20% от среднего значения. Также исследователи установили отсутствие зависимости между цитоплазматической вязкостью и типом ткани, степенью злокачественности, полом и возрастом пациента [41].

Важным параметром, характеризующим состояние живой клетки, является вязкость мембраны. Вязкость мембран существенно отражается как на скорости чисто химических реакций, так и на ряде физических явлений, имеющих первостепенное значение для жизненно-важных процессов в клетке, в частности на подвижности химических веществ, интенсивности Броуновского движения, электропроводности и др. Поэтому вязкость влияет на такие процессы, как сигнализация, внутриклеточный транспорт, диффузия короткоживущих интермедиатов и метаболитов (например, активных форм кислорода и азота), синтетические процессы, взаимодействие между биомакромолекулами [75]. Вязкость мембран клеток во многом обусловлена качественным и количественным содержанием жирных кислот мембранных липидов [51,61,80].

Известно, что именно содержание ненасыщенных жирных кислот в мембранах придает им жидкостные свойства, вязкость при этом снижается [81]. Увеличение в мембранах содержания холестерина и насыщенных жирнокислотных радикалов в фосфолипидах, наоборот, повышает вязкость мембран [64]. Также, было показано, что чем выше подвижность хвостов фосфолипидов, тем меньше вязкость мембран, и тем лучше их проницаемость для диффундирующих веществ [1]. Кроме того, липидный бислой является матриком для мембранно-связанных ферментов, активность этих ферментов во многом регулируется вязкостью липидной фазы мембран, составом липидов [46].

Интенсивность обновления фосфолипидов зависит от скорости синтеза ДНК в клетке. Имеется связь синтеза ДНК с составом липидов, перераспределением фракций фосфолипидов, степенью ненасыщенности жирнокислотных радикалов (насыщенные жирные кислоты тормозят синтез ДНК). Установлено, что вязкость мембран отличается в разных фазах клеточного цикла: максимальная вязкость достигается в митозе (3.5 пуаз), минимальная в S-фазе (1.9 пуаз) [14]. Все эти данные свидетельствуют о важной регуляторной роли фосфолипидов мембран.

Сложное взаимодействие между всеми этими факторами позволяет живым клеткам поддерживать вязкость мембран в узких пределах, специфичных для каждого типа клеток, что является ключевым моментом клеточного гомеостаза и выживаемости. Известно, что нарушенный липидный обмен – характерная особенность опухолевых клеток [19]. Активно пролиферирующие раковые клетки имеют повышенную потребность в липидах и холестерине, которая удовлетворяется через потребление экзогенных липидов. Накопление липидов и холестерина в мембранах раковых клеток

рассматривается как признак агрессивности опухоли [44]. Кроме того, измененный липидный состав мембран опухолевых клеток сказывается не только на биохимических параметрах мембраны, но и влияет на её биофизические свойства, в частности на вязкость.

Актуальную задачу представляет собой исследование взаимосвязи между нарушением вязкостных характеристик мембран и развитием онкологических заболеваний. Однако эта проблема на сегодня мало изучена.

### **Микровязкость и вязко-эластические свойства мембран опухолевых клеток**

Особое значение представляет исследование вязкости опухолевых клеток. Попытки измерения вязкости опухолевых клеток предпринимались ещё в прошлом столетии с использованием традиционных механических методов. Так, в работах М. Гаера использовался метод центрифугирования гомогенатов клеток опухолевых и нормальных тканей. Было установлено, что вязкость опухолевых клеток выше, чем нормальных, что предположительно связано с накоплением молочной кислоты в них [23]. В более поздних работах, например, в исследовании Р. Fuchs была показана разность в вязкости мембран нормальных фибробластов мыши и фибробластов, инфицированных вирусом, вызывающим развитие полиомы, причем вязкость последних оказалась больше [21].

Вязко-упругие свойства клеток напрямую связана с физиологическими и патологическими состояниями клетки. Вязкоупругие свойства отдельных клеток влияют на то, как они взаимодействуют со своим микроокружением, их различия могут влиять на механосигнальные пути и, в свою очередь, влиять на клеточное поведение [39] и рост [4,16].

Изменения механических свойств клеток, в частности эластичности, связаны с организацией цитоскелета, которая изменяется в различных фазах

клеточного цикла. Так, известно, что во время митоза клетки становятся круглыми и сжатыми, а после возвращаются к привычной продолговатой форме, что отражается на вязко-упругих свойствах [63].

С помощью таких методов, как атомно-силовая микроскопия и аспирация микропипеткой становится возможным изучение вязко-упругих свойств, что в свою очередь приводит к пониманию механических свойств патологических состояний [40,56,20].

Позднее с появлением флуоресцентных молекулярных роторов и развитием метода флуоресцентного имиджинга, стало возможным измерение вязкости отдельных компартментов опухолевых клеток. Интересно, что микровязкость цитоплазмы опухолевых клеток оказалась ниже, чем у нормальных клеток [25], а микровязкость мембран варьирует в разных клеточных линиях [24]. Разница в значениях вязкости у опухолевых и нормальных клеток также подтвердилась с применением метода атомно-силовой микроскопии в культуре [59]. Кроме того, были выявлены отличия в вязкости клеток доброкачественных и злокачественных опухолей. С помощью метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), авторами работы было установлено, что вязкость клеток доброкачественных опухолей составляет 0.99 кПа, а клеток злокачественных опухолей 1.97 кПа [18]. С использованием атомно-силовой микроскопии в модели прогрессивного рака яичников было показано, что клетки яичников мышей более вязкие в ранней стадии развития рака [36]. В то же время мембраны злокачественных клеток обладают более высокой текучестью, чем доброкачественные [73,74]. Эти данные подтверждены исследованиями на культурах опухолевых клеток [78,33]. Некоторые из них, например, лимфомы и карциномы легких [67,74,9] отличаются более высокой текучестью в отличие от их доброкачественных аналогов. Однако некоторые раковые



клетки могут иметь более низкие значения текучести мембран вследствие более низкой степени ненасыщенности жирных кислот и повышенного содержания холестерина, например, клетки гепатомы.

Вязкостные изменения в мембранах опухолевых клеток оказывают существенное влияние на антигены и рецепторы [13,34], также на способность к метастазированию и проникновению в базальную мембрану [78, 48].

Также было установлено, что микровязкость опухолевых клеток изменяется в процессе фотодинамической терапии. В работе М. Kuimova et al. было показано резкое увеличение вязкости окружения молекулярного ротора при фотоиндуцированной гибели клеток в процессе фотодинамической терапии [38].

Более того, показаны отличия микровязкости мембран у опухолевых клеток, обладающих разной чувствительностью к химиотерапии. Например, V. Cherhun в своей работе обнаружил, что плазматическая мембрана клеток резистентной карциномы Генера отличается от мембраны чувствительной карциномы большей микровязкостью [11]. Z. Huang установил, что микровязкость плазматической мембраны резистентных A549 / DDP клеток увеличилась (1.8 - 2.2 пуаз), а у A549 уменьшилась (1.7 - 1 пуаз) [32]. Поэтому вязкость также может служить для оценки эффективности терапии.

Однако, долгое время работы по измерению микровязкости выполнялись исключительно на модельных мембранах и клетках *in vitro*, в то время как исследования на более сложно организованных моделях не выполнялись совсем. Впервые в работе Shirmanova et al. было показано, что микровязкость мембран клеток опухолевого сфероиды HeLa Kyoto не меняется в процессе его роста и не отличается для клеток внешнего и внутреннего слоя сфероиды [72].

Попытки измерения на опухолях животных были предприняты в работе Shimolina et al. Так, впервые были получены значения микровязкости клеток опухолей колоректального рака на моделях опухолей животных [72]. Отмечается, что данные, полученные в *in vivo* экспериментах хорошо согласуются со значениями микровязкости, полученными для *in vitro* работ.

Таким образом, микровязкость мембран опухолевых клеток может служить предиктором развития онкологических заболеваний, определять степень злокачественности опухолей и потенциал их метастазирования.

### **Микровязкость мембран опухолевых клеток при химиотерапии и химиорезистентности**

Вязкость имеет фундаментальное значение для клеточных биофизических процессов, однако ее роль в патогенезе рака и ответе на химиотерапию, которая на сегодняшний день остается одним из основных методов его лечения, до конца не изучена. Также еще не полностью описаны процессы проникновения и действия лекарственного препарата в живой клетке. Множество исследований показывают, что ответ раковых клеток на химиопрепарат напрямую зависит от биофизических свойств мембраны, таких как вязкость.

На сегодняшний день известно, что вязкость мембран опухолевых клеток изменяется в процессе терапии [59], а также отличается у чувствительных клеток и у их резистентных аналогов [32, 11, 7].

Клеточная мембрана и лекарственные вещества оказывают друг на друга влияние. С одной стороны, препарат изменяет мембранную вязкость за счет прямого взаимодействия с липидным слоем или опосредованно, через перекисное окисление липидов, например. С другой-плазматическая мембрана влияет на активность и токсичность лекарственных препаратов [66]. За счет своих биофизических характеристик, в частности, вязкости,

мембрана непосредственно влияет на проникновение, локализацию препарата внутри мембраны и влияние его на терапевтическую мишень [66]. В то же время мембранные липиды могут являться ключевыми мишенями в преодолении химиорезистентности [26]. Понимание роли цитоплазматической мембраны в ответе раковых клеток на химиотерапию чрезвычайно важно, так как мембрана непосредственно вовлечена во внутриклеточный транспорт лекарственных веществ и регуляцию различных биологических процессов в клетке. Множественная лекарственная устойчивость является основной причиной неэффективности химиотерапии. В особенности это связано с повышенной жесткостью клеточной мембраны, которая ослабляет проникновение лекарственных препаратов в клетку [82].

Цисплатин и другие химиопрепараты на основе платины являются наиболее часто назначаемыми в современной онкологии, их получают около 50% больных раком толстой кишки, шейки матки, молочной железы и др. Их противоопухолевая активность основывается на препятствии репликации и транскрипции ДНК, что в свою очередь приводит к подавлению клеточной пролиферации и индуцированной гибели клеток.

Недавние исследования показывают, что мембранная вязкость раковых клеток меняется под воздействием цисплатина [22, 10]. Ранее было продемонстрировано, что при лечении цисплатином достаточно быстро уменьшилась вязкость в мембранах, а также в липидных рафтах в клетках колоректального рака HT29 при инкубации с препаратом в течение 15 мин - 4 ч [42, 62,72]. Авторы работы предполагают, что основным механизмом повышения вязкости является активация сфингомиелиназы, которая приводит к образованию церамида.

В исследованиях Lacombe и др. и Rebillard и др. на клетках колоректального рака

при лечении цисплатином было продемонстрировано быстрое временное увеличение текучести плазматической мембраны вследствие инициации апоптоза [69]. В исследованиях на нескольких линиях раковых клеток говорится об иницированном цисплатином апоптозе посредством транслокации и/или активации рецептора Fas в клеточных липидных рафтах [42]. То есть определенная терапевтическая концентрация цисплатина снижает вязкость мембран клеток HT29 с сохранением в течение 4 часов (измерено с помощью метода ЭПР) [42], что сопровождалось образованием крупных агрегатов CD95 и их перераспределением вместе с Fas-ассоциированными белками с доменом смерти FasL и прокаспазой-8 в липидные рафты. В исследованиях Lacombe, Rebillard было показано, что опосредованное цисплатином ингибирование NHE1 вызывает каскад изменений - снижение внутриклеточного pH, в ответ на что происходит быстрая временная активация aSMase и стимуляция агрегатов CD95. С использованием метода ЭПР также было показано, что индуцированное цисплатином снижение мембранной вязкости вызывает активацию пути рецептора смерти Fas, что, в свою очередь, приводит к быстрой и временной реорганизации микрофиламентов F-actin [62].

Были показаны отличия микровязкости мембран у опухолевых клеток, обладающих разной чувствительностью к химиотерапии. Например, было обнаружено, что мембраны клеток резистентной карциномы Генера обладают большей вязкостью по сравнению с чувствительной карциномой [12].

С использованием флуоресцентного зонда TMA-DPH было установлено, что вязкость плазматической мембраны резистентных к цисплатину A549/DDP клеток увеличилась до 2.2 пуаз, а у чувствительных A549 уменьшилась до 1 пуаза при апоптозе, это показано на рис. 5 [32]. Также было обнаружено, что

микровязкость плазматической мембраны клеток с множественной лекарственной устойчивостью более гетерогенна по сравнению с не резистентными опухолевыми клетками [7].

В исследованиях на клеточных линиях СТ26 (колоректальный рак мыши) и Hela Kyoto (рак шейки матки) было показано изменение вязкости в процессе химиотерапии цисплатином: значительное увеличение к 24 ч инкубации с препаратом. Данные подтвердились в исследованиях на более сложных моделях - клеточных сфероидах Hela Kyoto: к 24-48 ч инкубации наблюдалось повышение вязкости до 425 сП и 325 сП, соответственно. Интересно отметить, что размеры сфероидов увеличились за счет наличия мертвых клеток и структурной дезорганизации. Исследователи сделали вывод, что это не был временный ответ на лечение, так как повышенная вязкость сохранялась в течение 48 ч после отмены препарата. Также были проанализированы вязкостные изменения при индукции химиорезистентности к цисплатину. Было показано, что при увеличении дозы препарата значения вязкости повышаются в сравнении с контрольными (407 сП и 301 сП, соответственно). Для подтверждения зависимости вязкостных изменений во время химиотерапии от липидного состава мембраны был получен липидный профиль СТ26 с использованием ToF-SIMS. После 24 ч воздействия цисплатина было зарегистрировано повышенное содержание сфингомиелина, фосфатидилхолина и холестерина [70]. Несколько исследований предполагают, что измененный липидный состав и физические свойства клеточной мембраны способствуют развитию химиорезистентности. Наиболее распространенными изменениями липидов в устойчивых к лекарствам раковых клетках являются увеличение содержания сфингомиелина и холестерина, а также более высокая

степень насыщения жирными кислотами. Эти перестройки должны сделать мембрану более вязкой и, следовательно, могут уменьшить проникновение препарата в клетки путем пассивной диффузии.

В недавних исследованиях на линии НСТ116 (колоректальный рак человека) проводилось сравнение влияния химиотерапии на изменения вязкости мембран чувствительных клеток и их резистентных аналогов – НСТ116-ОХАР. При воздействии оксалиплатина у чувствительных к химиотерапии клеток наблюдалась схожая динамика вязкостных изменений с таковой у СТ26 и Hela Kyoto при действии цисплатина. В то время как у НСТ116-ОХАР воздействие оксалиплатина не влияло на вязкость мембраны, на всем протяжении инкубации значения вязкости составляли примерно 450 сП. Проведенный с помощью ToF-SIMS липидный анализ показал незначительное снижение фракции мононенасыщенных ЖК и повышение полиненасыщенных, а также более высокий сигнал от холестерина у клеток НСТ116.

Резистентная линия НСТ116-ОХАР демонстрировала более низкий сигнал от мононенасыщенных жирных кислот, более низкий уровень фосфатидилхолина и более высокий уровень холестерина, что характерно для клеток, устойчивых к препаратам платины. Для дополнительного определения реакции оксалиплатин-чувствительных и резистентных клеток НСТ116 в более естественной среде были проведены эксперименты *in vivo* на опухолевых ксенотрансплантатах мыши, полученных из клеточных линий НСТ116 и НСТ116-ОХАР. В отличие от клеточных культур ротор в опухолях располагался как в мембране, так и диффузно в цитоплазме. Так как внутриклеточная среда характеризуется более низкой вязкостью, значения *in vivo* оказались ниже чем *in vitro*. Вязкость в мембранах клеток НСТ116 и НСТ116-ОХАР была сходной и составляла 268 сП и 272 сП.

Было показано, что, как и в моделях *in vitro*, в резистентных опухолях вязкость не менялась после лечения оксалиплатином. В то время как чувствительные опухоли показали схожую динамику с клеточной культурой – увеличение вязкости до 357 сП. Таким образом, результаты, полученные *in vivo*, коррелируют с результатами *in vitro* и говорят о вовлеченности вязкости мембран в ответе на химиотерапию [70].

### **Взаимосвязь микровязкости мембран с липидным составом опухолевых клеток**

Как правило, различные значения вязкости у опухолевых и нормальных клеток связаны с различием липидного состава мембран этих клеток. При этом, часто нарушается метаболизм холестерина, что приводит к уменьшению или увеличению его содержания в мембранах, что, в свою очередь, влияет на вязкость.

В недавних исследованиях было показано, что мембраны с преобладанием холестерина имеют более высокую вязкость, чем мембраны с низким содержанием холестерина [27,50], а его содержание сильно зависит от происхождения клетки. Также показано, что высокое содержание холестерина напрямую связано с увеличением количества липидных рафтов [26,12], домены которых участвуют в клеточной пролиферации, дифференцировке, апоптозе и миграции и, соответственно, вовлечены в злокачественную трансформацию, неконтролируемый рост, инвазивность и метастазирование [2]. Повышенная вязкость мембран создает обилие белков интегринов, адгезинов, рецепторов CD44 и CD24, которые участвуют в прогрессии опухоли и ее инвазии и локализуются в липидных рафтах [49], [50, 58,53]. Таким образом, можно сказать, что повышенная вязкость мембраны способствует плохому проникновению лекарственных препаратов в клетку.

Метаболизм липидов при онкологических заболеваниях может быть настолько изменен, что

повышенный уровень некоторых из них, таких как фосфатидилсерины, рассматривают как биомаркеры рака [77]. Однако точного липидного профиля, который бы отличал злокачественные клетки от доброкачественных, не существует [52]. Более того, липидный состав раковой клетки может колебаться во времени. Например, если клетка готовится к метастазированию, содержание холестерина в ее мембране снижается для повышения текучести мембран, что способствует лучшему проникновению в кровеносное русло [81].

Однако не только содержание холестерина изменяется в опухолевых клетках. Например, внеклеточные мембраны в клетках гепатоцеллюлярной карциномы содержали в четыре раза больше сфингомиелина и большее количество ненасыщенных жирных кислот, чем их нормальные аналоги [65]. В мембранах клеток колоректального рака повышены все фракции фосфолипидов [27]. Кроме того во многих опухолевых клетках наблюдается снижение сфингомиелина, и его содержание коррелирует с опухолевым генезом [5].

Некоторые липиды, например, фосфатидилсерины выполняют защитную функцию на поверхности раковых для уклонения от аутоиммунного ответа: NK-клеток и других цитотоксических иммунных клеток [6,43].

При изучении устойчивости раковых клеток к химиотерапии было показано, что клетки с более высоким содержанием холестерина в мембране проявляют большую лекарственную устойчивость [2; 52].

Инвазивность раковых клеток также зависит от липидного состава. Повышение инвазивности в частности связывают с большим содержанием ганглиозидов [57].

Таким образом липидный профиль мембраны опухолевой клетки можно рассматривать как важнейший прогностический фактор у

онкологических больных. Кроме того, значительную роль в механизмах устойчивости к химиотерапии и метастазировании играет холестерин, посредством регуляции текучести мембран. Современные представления о липидном составе мембраны позволяют модифицировать лечение онкологических заболеваний, однако в этой области еще многое подлежит изучению.

**Заключение.** Лечение онкологических заболеваний на сегодняшний день представляет собой актуальную задачу. Большое внимание уделяется разработке новых и усовершенствованию уже существующих методов лечения, поиску новых мишеней, например, отдельных клеточных компартментов.

Клеточная мембрана может служить таргетной мишенью для терапии, так как

#### ЛИТЕРАТУРА

Иваницкий Г. Р. Математическая биофизика клетки // Рипол Классик 1978.

1. Alves A. C. et al. Biophysics in cancer: The relevance of drug-membrane interaction studies // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 2016; 1858(9):2231-2244.
2. Ayee M. A., Levitan I. Paradoxical impact of cholesterol on lipid packing and cell stiffness // *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016; 21:1245-1259.
3. Bao G., Suresh S. Cell and molecular mechanics of biological materials // *Nature materials* 2003; 2(11):715-725.
4. Barceló-Coblijn G. et al. Sphingomyelin and sphingomyelin synthase (SMS) in the malignant transformation of glioma cells and in 2-hydroxyoleic acid therapy // *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011; 108(49):19569-19574.
5. Birge R. B. et al. Phosphatidylserine is a global immunosuppressive signal in efferocytosis, infectious disease, and cancer // *Cell Death & Differentiation* 2016; 23(6):962-978.
6. Boutin C. C. B. et al. High heterogeneity of plasma membrane microfluidity in multidrug-resistant cancer cells // *Journal of biomedical optics* 2009; 14(3):034030.
7. Broderick R. et al. Cell cycle-dependent mobility of Cdc45 determined in vivo by fluorescence correlation spectroscopy // *PLoS One* 2012; 7(4):e35537.
8. Campanella R. Membrane lipids modifications in human gliomas of different degree of malignancy // *Journal of neurosurgical sciences* 1992; 36(1):11-25.

является первым барьером для химиопрепаратов. Следует подчеркнуть, что вязкость имеет большое значение в озлокачествлении и метастазировании клетки, а также отличается у доброкачественных клеток и их злокачественных аналогов.

Изменения в вязкости мембран обуславливают не только ответ опухолевой клетки на терапию, а также развитие химиорезистентности. Кроме того, вязкость может служить диагностическим показателем, так как вязкость опухолевых клеток отличается от нормальных.

Таким образом, данные литературы показывают, что вязкость может служить полезным инструментом для оценки функционального состояния опухолевых клеток и мониторинга проводимой терапии.

9. Cavallini L. et al. Ganglioside GM1 protection from apoptosis of rat heart fibroblasts // *Archives of biochemistry and biophysics* 1999; 370(2):156-162.
10. Chekhun, V. F. et al. Structural alterations of plasma membranes of Guerin's carcinoma cells upon the development of resistance to doxorubicine // *Experimental Oncology* 2002; 24:279-283.
11. Cohen AW et al. Role of caveolae and caveolins in health and disease // *Physiol Rev* 2004; 84(4):1341-79.
12. Daefler S. et al. Cell membrane fluidity in chronic lymphocytic leukemia (CLL) lymphocytes and its relation to membrane receptor expression // *Journal of experimental pathology* 1987; 3(2):147-154.
13. De Laat S. W., Van Der Saag P. T., Shinitzky M. Microviscosity modulation during the cell cycle of neuroblastoma cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1977; 74(10):4458-4461.
14. Deliconstantinos G., Villiotou V., Stavrides J. C. Modulation of particulate nitric oxide synthase activity and peroxynitrite synthesis in cholesterol enriched endothelial cell membranes // *Biochemical pharmacology* 1995; 49(11):1589-1600.
15. Discher D. E., Janmey P., Wang Y. Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate // *Science* 2005; 310(5751):1139-1143.
16. Dix J. A., Verkman A. S. Mapping of fluorescence anisotropy in living cells by ratio imaging. Application to cytoplasmic viscosity // *Biophysical journal* 1990; 57(2):231-240.
17. Doblás S. et al. Magnetic resonance elastography measurements of viscosity: a novel

- biomarker for human hepatic tumor malignancy //Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med 2011; 19:389.
18. Escribá P. V. et al. Membranes: a meeting point for lipids, proteins and therapies //Journal of cellular and molecular medicine 2008;12(3):829-875.
19. Evans E., Yeung A. Apparent viscosity and cortical tension of blood granulocytes determined by micropipet aspiration //Biophysical journal 1989;56(1):151-160.
20. Fuchs P. et al. Fluorescence polarization and viscosities of membrane lipids of 3T3 cells //Proceedings of the National Academy of Sciences 1975;72(9):3351-3354.
21. Galisteo M. et al. Hepatotoxicity of tacrine: occurrence of membrane fluidity alterations without involvement of lipid peroxidation //Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2000;294(1):160-167.
22. Guyer M. F., Claus P. E. Tumor of the lung in rats following injections of urethane (ethyl carbamate) //Cancer Research 1947;7(6):342-345.
23. Haidekker M. A., L'Heureux N., Frangos J. A. Fluid shear stress increases membrane fluidity in endothelial cells: a study with DCVJ fluorescence //American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2000;278(4):H1401-H1406.
24. Halpern H. J. et al. Diminished aqueous microviscosity of tumors in murine models measured with in vivo radiofrequency electron paramagnetic resonance //Cancer research 1999;59(22):5836-5841.
25. Hendrich AB, Michalak K. Lipids as a target for drugs modulating multidrug resistance of cancer cells //Curr Drug Targets 2003;4(1):23-30.
26. Hildebrand J., Marique D., Vanhouche J. Lipid composition of plasma membranes from human leukemic lymphocytes //Journal of lipid research 1975;16(3):195-199.
27. Hinde E., Cardarelli F. Measuring the flow of molecules in cells //Biophysical Reviews 2011;3(3):119-129.
28. Hochmuth R. M. Micropipette aspiration of living cells //Journal of biomechanics 2000;33(1):15-22.
29. Hoejholt K. L. et al. Calcium electroporation and electrochemotherapy for cancer treatment: Importance of cell membrane composition investigated by lipidomics, calorimetry and in vitro efficacy //Scientific reports 2019;9(1):1-12.
30. Hryniewicz-Jankowska A et al. Membrane rafts as a novel target in cancer therapy //Biochim Biophys Acta Rev Cancer 2014;1845(2):155-65.
31. Huang Z. et al. NMR studies of the relationship between the changes of membrane lipids and the cisplatin-resistance of A549/DDP cells //Cancer Cell International 2003;3(1):1-8.
32. Inbar M. Fluidity of membrane lipids: a single cell analysis of mouse normal lymphocytes and malignant lymphoma cells //FEBS letters 1976;67(2):180-185.
33. Iwagaki H. et al. Cell membrane fluidity in K562 cells and its relation to receptor expression //Research communications in molecular pathology and pharmacology 1994;85(2):141-149.
34. Izbicka E., Streeper R. T. Adaptive membrane fluidity modulation: A feedback regulated homeostatic system hiding in plain sight //in vivo 2021;35(6):2991-3000.
35. Ketene A. N. et al. The effects of cancer progression on the viscoelasticity of ovarian cell cytoskeleton structures //Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine 2012;8(1):93-102.
36. Klaver J. H. et al. Blood and plasma viscosity measurements in patients with glaucoma //British journal of ophthalmology 1985;69(10):765-770.
37. Kuimova M. K. et al. Imaging intracellular viscosity of a single cell during photoinduced cell death //Nature chemistry 2009;1(1):69-73.
38. Kumar S., Weaver V. M. Mechanics, malignancy, and metastasis: the force journey of a tumor cell //Cancer and Metastasis Reviews 2009;28(1):113-127.
39. Kuznetsova T. G. et al. Atomic force microscopy probing of cell elasticity //Micron 2007;38(8):824-833.
40. Kwapiszewska K. et al. Nanoscale viscosity of cytoplasm is conserved in human cell lines //The journal of physical chemistry letters 2020;11(16):6914-6920.
41. Lacour S. et al. Cisplatin-induced CD95 redistribution into membrane lipid rafts of HT29 human colon cancer cells //Cancer research 2004;64(10):3593-3598.
42. Lankry D. et al. The interaction between CD 300a and phosphatidylserine inhibits tumor cell killing by NK cells //European journal of immunology 2013;43(8):2151-2161.
43. Li Y. C. et al. Elevated levels of cholesterol-rich lipid rafts in cancer cells are correlated with apoptosis sensitivity induced by cholesterol-depleting agents //The American journal of pathology 2006;168(4):1107-1118.
44. Liang L. et al. Noninvasive determination of cell nucleoplasmic viscosity by fluorescence correlation spectroscopy //Journal of biomedical optics 2009;14(2):024013.
45. Lipowsky R., Sackmann E. (ed.). Structure and dynamics of membranes: I. from cells to vesicles/II. generic and specific interactions. – Elsevier, 1995.
46. Nadiv O. et al. Elevated protein tyrosine phosphatase activity and increased membrane viscosity are associated with impaired activation of the insulin receptor kinase in old rats //Biochemical Journal 1994;298(2):443-450.
47. NAKAZAWA I., IWAIZUMI M. A role of the cancer cell membrane fluidity in the cancer

- metastases: an ESR study //The Tohoku journal of experimental medicine 1989;157(3):193-198.
48. Niero EL et al. The multiple facets of drug resistance: one history, different approaches//J Exp Clin Cancer Res 2014;33:37.
49. Peetla C, Vijayaraghavalu S, Labhasetwar V. Biophysics of cell membrane lipids in cancer drug resistance: implications for drug transport and drug delivery with nanoparticles//Adv Drug Deliv Rev 2013;65(13-14):1686-98.
50. Peng X. et al. Fluorescence ratiometry and fluorescence lifetime imaging: using a single molecular sensor for dual mode imaging of cellular viscosity //Journal of the American Chemical Society 2011;133(17):6626-6635.
51. Perrotti F. et al. Advances in lipidomics for cancer biomarkers discovery //International journal of molecular sciences 2016;17(12):1992.
52. Petelska AD, Figaszewski ZA. pH effect of the sphingomyelin membrane interfacial tension//J Membr Biol 2009;230(1):11-9.
53. Wardman P. Approaches to modeling chemical reaction pathways in radiobiology //International Journal of Radiation Biology 2022;1-15.
54. Pierre-Luc Latreille, Jean-Michel Rabanel, Marine Le Goas, Sina Salimi, Jochen Arlt, Shunmoogum A. Patten, Charles Ramassamy, Patrice Hildgen, Vincent A. Martinez, Xavier Banquy. In Situ Characterization of the Protein Corona of Nanoparticles In Vitro and In Vivo. Advanced Materials 34 2022;(38):2203354.
55. Plodinec M. et al. The nanomechanical signature of breast cancer //Nature nanotechnology 2012;7(11):757-765.
56. Pukel C. S. et al. GD3, a prominent ganglioside of human melanoma. Detection and characterisation by mouse monoclonal antibody //The Journal of experimental medicine 1982;155(4):1133-1147.
57. Rauch C. Toward a mechanical control of drug delivery. On the relationship between Lipinski's 2nd rule and cytosolic pH changes in doxorubicin resistance levels in cancer cells: a comparison to published data//Eur Biophys J 2009;38(7):829-46.
58. Rebelo L. M. et al. Comparison of the viscoelastic properties of cells from different kidney cancer phenotypes measured with atomic force microscopy //Nanotechnology 2013;24(5):055102.
59. Rebillard A. et al. Cisplatin-induced apoptosis involves a Fas-ROCK-ezrin-dependent actin remodelling in human colon cancer cells //European journal of cancer 2010;46(8):1445-1455.
60. Renner M., Choquet D., Triller A. Control of the postsynaptic membrane viscosity //Journal of Neuroscience 2009;29(9):2926-2937.
61. Rosencranz R., Bogen S. A. Clinical laboratory measurement of serum, plasma, and blood viscosity //Pathology Patterns Reviews 2006;125(1):S78-S86.
62. Sauer F. C. Mitosis in the neural tube: дис. – University of Kansas, 1934.
63. Schaeffer B. E., Curtis A. S. Effects on cell adhesion and membrane fluidity of changes in plasmalemmal lipids in mouse L929 cells //Journal of Cell Science 1977;26(1):47-55.
64. Selkirk J. K., Elwood J. C., Morris H. P. Study on the proposed role of phospholipid in tumor cell membrane //Cancer research 1971; 31(1):27-31.
65. Seydel J. K. Analytical Tools for the Analysis and Quantification of Drug-Membrane Interactions //Drug-Membrane Interactions: Analysis, Drug Distribution, Modeling 2002;15:51-139.
66. Sherbet G. V. Membrane fluidity and cancer metastasis //Pathobiology 1989;57(4):198-205.
67. Shimolina L. E. et al. Imaging tumor microscopic viscosity in vivo using molecular rotors //Scientific reports 2017; 7(1):1-11.
68. Shimolina L. E. et al. Mapping cisplatin-induced viscosity alterations in cancer cells using molecular rotor and fluorescence lifetime imaging microscopy //Journal of biomedical optics 2020;25(12):126004.
69. Shimolina L. et al. The Role of Plasma Membrane Viscosity in the Response and Resistance of Cancer Cells to Oxaliplatin //Cancers 2021;13(24):6165.
70. Shinitzky M. Membrane fluidity and cellular functions //Physiology of membrane fluidity 1984;1:1-51.
71. Shirmanova M. V. et al. Live cell imaging of viscosity in 3D tumour cell models //Multi-Parametric Live Cell Microscopy of 3D Tissue Models. – Springer, Cham 2017;143-153.
72. Sok M. et al. Cell membrane fluidity and prognosis of lung cancer //The Annals of thoracic surgery 2002;73(5):1567-1571.
73. Sok M., Šentjerc M., Schara M. Membrane fluidity characteristics of human lung cancer //Cancer letters 1999;139(2):215-220.
74. Sutharsan J. et al. Molecular rotors: synthesis and evaluation as viscosity sensors //Tetrahedron 2010;66(14):2582-2588.
75. Szczepański K., Kwapiszewska K., Hołyst R. Stability of cytoplasmic nanoviscosity during cell cycle of HeLa cells synchronized with Aphidicolin //Scientific reports 2019;9:1-8.
76. Szlasa W. et al. Lipid composition of the cancer cell membrane //Journal of Bioenergetics and Biomembranes 2020;52(5):321-342.
77. Taraboletti G. et al. Membrane fluidity affects tumor-cell motility, invasion and lung-colonizing potential //International journal of cancer 1989;44(4):707-713.
78. Weiser BP, Salari R, Eckenhoff RG, Brannigan G (2014) Computational investigation of cholesterol binding sites on mitochondrial VDAC. J. Phys. Chem. B 118(33):9852-9860.

79. Wu Y. et al. Molecular rheometry: direct determination of viscosity in L<sub>o</sub> and L<sub>d</sub> lipid phases via fluorescence lifetime imaging //Physical Chemistry Chemical Physics 2013;15(36):14986-14993.

80. Zalba S., Ten Hagen T. L. M. Cell membrane modulation as adjuvant in cancer therapy //Cancer treatment reviews 2017;52:48-57.

81. Zhang R. X. et al. Coordinating biointeraction and bioreaction of a nanocarrier material and an anticancer drug to overcome membrane rigidity and target mitochondria in multidrug-resistant cancer cells //Advanced Functional Materials 2017;27(39):1700804.



## НАУЧНОЕ РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ, КАК ЭФФЕКТИВНАЯ МЕРА ПО ПРЕДОТВРАЩЕНИЮ НЕГАТИВНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ОТ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ

Логинова В.И., Семенова Н.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Авторы:**

Логинова Виктория Ивановна, студентка 5 курса педиатрического факультета, 538 группы ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Семенова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры БЖД, медицины катастроф ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

### **Автор, ответственный за переписку:**

Логинова Виктория Ивановна, студентка 5 курса педиатрического факультета, 538 группы ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. [tory160400@gmail.com](mailto:tory160400@gmail.com)

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-12-58-68

Проанализированы литературные данные о научном развитии концепции медицины катастроф, которое началось примерно пять десятилетий назад. В рамках медицины катастроф работают различные дисциплины, такие как общественное здравоохранение, службы неотложной медицинской помощи, неотложная медицина и военная медицина. Медицина катастроф направлена на обеспечение работоспособности служб и учреждений здравоохранения как до, так и после стихийных бедствий, чтобы предотвратить и уменьшить негативные последствия для здоровья общества, сталкивающегося с рисками стихийных бедствий. Это дисциплина с медленным научным прогрессом из-за нечетко систематизированной междисциплинарной структуры и областей изучения. Однако важные цели в области медицины катастроф были указаны в Сендайской рамочной программе по снижению риска бедствий на 2015-2030 годы, опубликованной Организацией Объединенных Наций. Среди глобальных целей медицины катастроф - сокращение числа смертей и травм, сокращение числа пострадавших людей, укрепление инфраструктуры критически важных объектов и обеспечение устойчивого функционирования этих объектов во время бедствий. Ожидается, что для достижения этих целей медицина катастроф будет быстро развиваться как институционально, так и академически. Медицина катастроф - это глобальная, массовая, административная и доктринальная дисциплина, которая выходит за рамки клинических исследований. В частности, развитию и распространению образования в области медицины катастроф впервые было уделено особое внимание в Сендайской рамочной программе по снижению риска бедствий, которая была принята во всем мире в 2015 году. Считается, что дисциплина медицины катастроф достигнет пика развития к 2030 году. В настоящее время развитие и совершенствование системы знаний по медицине катастроф является одним из приоритетных направлений. Медицина катастроф является новой и всеобъемлющей дисциплиной, которая охватывает широкую область практики и исследований и включает медицинские дисциплины, такие как неотложная медицина, травматология и общественное здоровье и здравоохранение, а также управление в случае стихийных бедствий, охватывающее немедицинские вопросы, такие как связь, логистика и транспорт. Медицина катастроф - это область, которая требует специальной подготовки для взаимодействия с многими учреждениями, работающими на устранение последствий бедствий.

**Ключевые слова:** медицина катастроф, снижение риска, здравоохранение, чрезвычайная ситуация, снижение риска.

## SCIENTIFIC DEVELOPMENT OF THE CONCEPT OF DISASTER MEDICINE AS AN EFFECTIVE MEASURE TO PREVENT NEGATIVE CONSEQUENCES OF NATURAL DISASTERS

Loginova V.I., Semenova N.V.

Omsk State Medical University

Literature data on the scientific development of the concept of disaster medicine, which began about five decades ago, are analyzed. Various disciplines such as public health, emergency medical services, emergency medicine and military medicine work within the framework of disaster medicine. Disaster medicine aims to ensure that public health services and facilities are functional both before and after disasters in order to prevent and reduce the adverse health effects on societies facing disaster risks. It is a discipline with slow scientific progress due to its unclearly systematized interdisciplinary structure and fields of study. However, important goals for disaster medicine have been specified in the Sendai Framework for Disaster Risk Reduction 2015-2030 published by the United Nations. Among the global goals of disaster medicine are to reduce the number of deaths and injuries, reduce the number of people affected, strengthen the infrastructure of critical facilities, and ensure the sustainable functioning of these facilities during disasters. To achieve these goals, disaster medicine is expected to grow rapidly both institutionally and academically. Disaster medicine is a global, mass, administrative, and doctrinal discipline that extends beyond clinical research. In particular, the development and dissemination of education in disaster medicine was first emphasized in the Sendai Framework for Disaster Risk Reduction, which was adopted globally in 2015. It is believed that the discipline of disaster medicine will reach the peak of development by 2030. At present, the development and improvement of disaster medicine knowledge system is one of the priority areas. Disaster medicine is a new and comprehensive discipline that covers a broad area of practice and research and includes medical disciplines such as emergency medicine, trauma medicine and public health and health care, as well as disaster management covering non-medical issues such as communications, logistics and transportation. Disaster medicine is a field that requires specialized training to interact with the many agencies working for disaster management. Keywords: disaster medicine, risk reduction, public health, emergency, risk reduction.

**Введение.** Необходимая научная основа для медицины катастроф и концепций здравоохранения в случае стихийных бедствий все еще обсуждается в литературе [1]. Концепции медицины катастроф и здравоохранения при стихийных бедствиях часто используются как взаимозаменяемые. Обсуждение предпочтительной концепции все еще продолжается. В этой статье вместо концепции здравоохранения в случае стихийных бедствий используется концепция медицины катастроф. Медицина

катастроф - это дисциплина, состоящая из сочетания исследований в области экстренной медицинской помощи, неотложной медицины, ликвидации последствий стихийных бедствий и общественного здравоохранения [2,3]. Согласно информации из источников, [4] медицина катастроф работает и практикует в сотрудничестве с другими важными для управления стихийными бедствиями дисциплинами здравоохранения (эпидемиология, неотложная медицинская помощь, общественное здравоохранение,

педиатрия, социальная медицина, международное здравоохранение и т.д.) Для предотвращения, оперативного реагирования и восстановления проблем со здоровьем, вызванных бедствиями. В другом определении медицина катастроф является новой и всеобъемлющей [5] дисциплиной, которая охватывает широкую область практики и исследований и включает медицинские дисциплины, такие как неотложная медицина, травматология и общественное здоровье и здравоохранение, а также управление в случае стихийных бедствий, охватывающее немедицинские вопросы, такие как связь, логистика и транспорт [6].

Целью данного литературного обзора явилось определение концепций медицины катастроф и оценка вклада в ликвидацию последствий чрезвычайных ситуаций.

**Основная часть.** Медицина катастроф - это дисциплина, состоящая из сочетания исследований в области экстренной медицинской помощи, неотложной медицины, ликвидации последствий стихийных бедствий и общественного здравоохранения [2,3]. Согласно информации из источников, [7] медицина катастроф работает и практикует в сотрудничестве с другими важными для управления стихийными бедствиями дисциплинами здравоохранения (эпидемиология, неотложная медицинская помощь, общественное здравоохранение, педиатрия, социальная медицина, международное здравоохранение и т.д.) Для предотвращения, оперативного реагирования и восстановления проблем со здоровьем, вызванных бедствиями. В другом определении медицина катастроф является новой и всеобъемлющей [4,8] дисциплиной, которая охватывает широкую область практики и исследований и включает медицинские дисциплины, такие как неотложная медицина, травматология и общественное здоровье и здравоохранение, а также управление в

случае стихийных бедствий, охватывающее немедицинские вопросы, такие как связь, логистика и транспорт [5,9]. Медицина катастроф - это область, которая требует специальной подготовки для взаимодействия с многими учреждениями, работающими на устранение последствий бедствий [10]. Изучая источники можно сделать вывод о том, что, это область медицины, которая фокусируется на диспропорции между потребностями пострадавшего общества в области здравоохранения и доступными ресурсами пострадавшего общества для спасения наибольшего числа раненых [7,11]. Это очень важная дисциплина, особенно с учетом роста массовых травм, терроризма и чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения [8,12]. Необходимость применения научных принципов в исследованиях стихийных бедствий была впервые определена предшественниками медицины катастроф; однако исследования в этой области развиваются очень медленно [13]. Кроме того, медицина катастроф является сильной междисциплинарной областью; однако отсутствие практического понимания людей из разных слоев общества препятствует ее развитию [9,14]. Стихийные бедствия снижают качество медицинских услуг, оказывая негативное влияние на инфраструктуру медицинских учреждений в пострадавших районах. Поэтому планирование и управление непрерывностью бизнеса должны быть включены в планирование действий в чрезвычайных ситуациях для бесперебойного продолжения оказания медицинских услуг. Предпринимаются усилия по укреплению и расширению возможностей системы здравоохранения перед бедствиями. Эти исследования включают в себя такие практики, как структурное укрепление больниц, специальное обучение медицинского персонала в случае стихийных бедствий, планирование и проведение учений, а также укрепление инфраструктуры. После стихийных бедствий наиболее

важным звеном в острой и долгосрочной перспективе является здравоохранение. Понимание принципов медицины катастроф жизненно важно для всего медицинского персонала, чтобы точно и эффективно реагировать на стихийные бедствия. Изучение их роли имеет важное значение для медицинского персонала, особенно в отношении медицинского вмешательства при многих различных типах событий [15]. Дисциплина медицины катастроф формируется путем интеграции исследований в области общественного здравоохранения, служб неотложной медицинской помощи, служб ухода за пациентами (больниц), центров комплексного лечения (частных центров, передовых больниц и клинических больниц) и управления в случае стихийных бедствий [10,16]. Таким образом, принципы и практика обработки во всех этих областях до, во время и после бедствий являются вопросами, которые следует рассматривать с научной и систематической точки зрения медицины катастроф. Концепция медицины катастроф, как и концепция борьбы со стихийными бедствиями, уходит своими корнями в военные учреждения [11,17]. Однако в этой статье обсуждались только гражданские исследования в историческом контексте. Сегодня медицина катастроф превратилась в неотъемлемую часть медицины человека. В 20-м веке были проведены различные расследования в связи с сильными взрывами в шахтах, железнодорожных туннелях и на заводах [12,18]. Необходимость применения научных стандартов в области медицины катастроф было определено предшественниками в этой области почти 50 лет назад; однако наука о здоровье и медицине в случае стихийных бедствий продолжает медленно развиваться сегодня [19]. Среди наиболее существенных причин такой ситуации - невозможность контролировать переменные величины в полевых

условиях из-за характера стихийных бедствий, исследований высокого риска и нехватки специализированного персонала в области медицины катастроф. Она была создана как дисциплина в начале 1980-х годов [20] для исторического анализа исследований стихийных бедствий, критического изучения продолжительности восприятия бедствий. Поэтому перед началом исследования следует четко объяснить различия между такими понятиями, как бедствие, авария, кризис и событие. В 1973 году в Майнце, Германия, состоялся первый международный конгресс по медицине катастроф [5,21]. Международное общество медицины катастроф, основанное в 1975 году [22], и Всемирная ассоциация медицины катастроф и неотложной помощи (WADEM) были созданы как профессиональные ассоциации 2 октября 1976 года для разработки глобальных исследований в области догоспитального и неотложного медицинского обслуживания, общественного здравоохранения, здравоохранения в случае стихийных [14]. WADEM - старейшая организация по медицине катастроф, членами которой являются правительственные и неправительственные организации из 55 разных стран в области медицины, сестринского дела, управления в чрезвычайных ситуациях, научных кругов, военных, ветеринарии, психологии и социологии [23]. Одна из ключевых работ WADEM - европейский магистр медицины катастроф. Эта программа начала принимать своих первых студентов в 2000/2001. Цель программы - предоставить студентам возможность проводить научные исследования по медицинским аспектам бедствий путем изучения концепций и разработок, связанных с обеспечением готовности и управлением в медицине катастроф [15,24]. В 2003 году Департамент общественного здравоохранения Института медицинских наук Университета

Гаджеттепе [16,25] открыл первую программу для выпускников в области медицины катастроф в Турции. Первая докторская программа в области медицины катастроф была создана в 2014 году в рамках Института медицинских наук Университета Безмиалем [17,26]. В 2018 году в Университете Врие (Бельгия / Брюссель) через Исследовательскую группу по чрезвычайным ситуациям и медицине катастроф была начата докторская программа “Глобальное здравоохранение, гуманитарная помощь и медицина катастроф”, а также в Восточном университете Пьемонта (Италия) через исследовательский центр медицины чрезвычайных ситуаций и катастроф. Необходимость развития медицины катастроф как официальной дисциплины обсуждалась во всем мире в течение длительного времени. Количество научных исследований, посвященных концепции медицины катастроф, проводимых учеными и организациями, работающими в этой области, увеличивается с каждым днем. Медицина катастроф направлена на проведение исследований по управлению рисками стихийных бедствий в период, предшествующий стихийным бедствиям, для предотвращения и уменьшения прямого и косвенного воздействия на здоровье общества, пострадавшего от стихийных бедствий, и обеспечения работоспособности служб и учреждений здравоохранения в период после стихийного бедствия [27], а также преобразования служб здравоохранения в устойчивую структуру на местном, региональном и национальном уровнях, чтобы как можно большее число людей могло воспользоваться ограниченными ресурсами. Медицина катастроф стремилась создать мощную систему экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе, особенно для тех, кто работает на местах, в отличие от служб здравоохранения в обычных процессах. Одной из наиболее важных концепций при бедствиях является

изменение / расширение ресурсов с точки зрения потенциала [28].

Спасательные команды необходимы для лечения больных и раненых в неблагоприятных экологических условиях в зоне бедствия. Внедрение и исследовательская деятельность служб здравоохранения, связанная с оказанием неотложной медицинской помощи и оказанием помощи при бедствиях, входят в число основных обязанностей медицины катастроф [29]. Медицина катастроф обычно занимается стихийными бедствиями, такими как землетрясения, наводнения, оползни и штормы, а также техногенными катастрофами. Аварии и террористические акты в химической, биологической, радиологической и ядерной областях входят в число областей изучения медицины катастроф [21,30], а также сложные гуманитарные чрезвычайные ситуации, такие как миграция и гражданские беспорядки. Основной целью медицины катастроф является предотвращение и уменьшение негативных последствий стихийных бедствий для общественного здравоохранения, обеспечение эффективного реагирования системы здравоохранения во время стихийных бедствий, восстановление состояния здоровья до состояния, существовавшего до стихийных бедствий, а также защита или восстановление служб и учреждений здравоохранения [31].

Из-за характера стихийных бедствий многие переменные редко поддаются контролю [31]. Роль здравоохранения имеет фундаментальное значение на этапах предотвращения, обеспечения готовности и реагирования на стихийные бедствия [27,33]. Действующие принципы медицины катастроф сильно отличаются от обычных. В дополнение к планированию чрезвычайных ситуаций, комплексное планирование осуществляется специалистами по оказанию чрезвычайной помощи и ликвидации последствий стихийных бедствий, включая обеспечение непрерывности бизнеса и управление

организацией здравоохранения [27]. Многие катастрофы и массовые аварии оказывают краткосрочное, среднесрочное и долгосрочное негативное воздействие на здоровье человека, возлагая на систему здравоохранения значительно более высокую, чем обычно, нагрузку [34]. Планы действий в случае стихийных бедствий и управление ими для решения этих проблем имеют сложную структуру. Как правило, планы действий в чрезвычайных ситуациях и на случай стихийных бедствий разрабатываются для эффективного и результативного использования местных, региональных и национальных ресурсов. Укрепление потенциала реагирования на уровне провинций, а также планирование, осуществление и извлечение уроков повысят устойчивость, что, следовательно, приведет к более эффективному реагированию. Мобилизация профессионального медицинского оборудования и ресурсов или предоставление долгосрочной медицинской помощи в зоне бедствия необходимы в зависимости от типа опасности и степени серьезности [27]. Все подготовленные планы должны периодически проверяться теоретическими и практическими упражнениями. Бедствия - это сложные события, при которых происходят массовые травмы. Эти события требуют большого количества спасательных команд. Поэтому первая помощь является наиболее важным вмешательством до прибытия спасательных команд. Согласно данным после землетрясения в Армении, 90% раненых были спасены в первые 3 часа и 50% в первые 6 часов. Первые 72 часа после землетрясения описываются как золотые часы для проведения спасательных работ [35]. Медицина катастроф - это специализированная область, которая фокусируется на обеспечении лидерства в области экстренной помощи и спасения в рамках системы здравоохранения для обеспечения готовности к стихийным

бедствиям, процессов планирования стихийных бедствий и исследований реагирования для защиты здоровья населения [22]. Она отличается от других дисциплин, поскольку требует уникальных условий работы и принципов, которых нет в обычной практике здравоохранения. Как базовая доктрина медицины катастроф, она предоставляет информацию, рекомендации и экспертные знания для медицинских учреждений, сообществ, государственного и частного секторов, уделяя особое внимание использованию ограниченных ресурсов. Таким образом, службы экстренной медицинской помощи являются отдельной областью знаний как сочетание дисциплин экстренной медицины, общественного здравоохранения и управления в случае стихийных бедствий [10,28]. Во время стихийных бедствий на место бедствия обычно направляется медицинская бригада, которая обеспечивает комплексное неотложное медицинское реагирование за 12 часов или меньше. Поэтому бригады скорой медицинской помощи находятся в мобилизованной структуре. Однако специальные медицинские бригады проходят специальную подготовку к стихийным бедствиям. Эти команды работают в условиях высокого риска и высокой нестабильности. Поэтому команда должна быстро адаптироваться к окружающей среде. Огромное количество людей может погибнуть в течение короткого периода в результате стихийных бедствий, таких как наводнения, землетрясения, извержения вулканов, взрывы и цунами. Медицина катастроф направлена на спасение жизней больных и раненых, насколько это возможно, при недостаточных ресурсах [17]. Поэтому сортировка считается центральным словом в области медицины катастроф. Слово сортировка произошло из французского языка, что означает отбор и разделение. Это самый ранний и важный этап медицинского реагирования на бедствие [29], направленный на спасение большого

количества жизней, пострадавших при ограниченных ресурсах. Медицина катастроф требует способности внедрять, командовать, контролировать и координировать вне медицинской дисциплины. Она включает в себя многие характеристики управления, такие как командование, координация, планирование, учения, стратегия, добровольное управление и экономическая устойчивость [22]. Поэтому она работает в тесном сотрудничестве с системой управления в случае стихийных бедствий. Медицина катастроф - это доктринальная область медицины, которая должна реагировать планомерно, чтобы смягчить последствия бедствия и обеспечить уход как можно большему числу потенциальных выживших. В качестве составной части общего плана действий в случае стихийных бедствий планы медицины катастроф должны включать все аспекты медицинского обслуживания. Доктрина медицины катастроф заключается в том, чтобы сделать исследования реагирования на чрезвычайные ситуации частью операций по оказанию помощи и как можно скорее превратить их в обычную медицинскую службу [24].

Из-за природных и техногенных катастроф физическое, социальное, психологическое и экономическое здоровье людей и общества подвергается негативному воздействию [30]. Бедствия - это сложные инциденты, которые в острый период приводят к проблемам общественного здравоохранения и психосоциальным проблемам в долгосрочной перспективе [3]. В результате стихийных бедствий за последние 22 года (2000-2022) погибло 1,2 миллиона человек, и более 4 миллионов человек пострадали от стихийных бедствий [31]. Стихийные бедствия ежедневно представляют все большую и большую опасность для людей во всех аспектах. Среди факторов, повышающих риски бедствий, следующие: быстрый рост населения, усиление индустриализации, опасности,

связанные с развитием технологий (например, ядерный потенциал, кибертехнологии, биологические риски и химические риски), климатический кризис, миграция, усиление неравенства между странами и сокращение природных ресурсов. Основная цель в борьбе со стихийными бедствиями - предотвратить причинение вреда живым существам. Эта борьба требует междисциплинарного подхода [16]. Ключевым фактором стихийных бедствий являются отдельные люди. Поэтому это одна из самых ценных областей до, во время и после катастрофы в области здравоохранения. Стихийные бедствия как прямо, так и косвенно негативно сказываются на здоровье отдельных лиц и общества в целом [34]. Прямые последствия для здоровья включают травмы, инвалидность или смерть, в то время как косвенные последствия для здоровья включают структурные повреждения медицинских учреждений и повреждение или обрушение систем водоснабжения, электроснабжения, природного газа и других секторов услуг. Роль сектора здравоохранения в планировании стихийных бедствий традиционно оценивалась по скорости реагирования на чрезвычайные ситуации [34]. Этот подход очень важен для снижения травматизма и смертности после стихийных бедствий. Тем не менее, многосекторальные стратегии снижения риска бедствий также отводят сектору здравоохранения всеобъемлющую и активную роль в повышении устойчивости к бедствиям [28]. Для эффективного и устойчивого использования возможностей и возможностей служб здравоохранения в период, предшествующий стихийным бедствиям, в рамках этой роли необходимы исследования по предотвращению, защите и смягчению последствий опасных явлений. Антиципирующие исследования оцениваются в рамках защиты и улучшения общественного здравоохранения. Например, после

землетрясения в Мармаре в 1999 году в Стамбуле был инициирован Стамбульский проект по снижению сейсмических рисков и обеспечению готовности к чрезвычайным ситуациям (ISMEP) для снижения рисков бедствий. В области медицины катастроф 48 больничных зданий и 59 поликлиник и зданий медицинских центров были укреплены против землетрясений в ISMEP. Три крупнейшие больницы Стамбула были полностью разрушены и перестроены с использованием технологии сейсмоизоляции. Для национальных медицинских спасательных команд были предоставлены транспортные средства для перевозки вакцин, компонентов крови, различное медицинское оборудование для оказания первой помощи (растяжки, наборы шин, спасательные жилеты и т. д.), Контейнеры для хранения, аккумуляторные и дизельные погрузчики, мобильные генераторы и осветительные башни, холодильные камеры, а также мобильные средства связи, региональные передатчики аналогового радио, центральные аналоговые радиостанции и аналоговые мобильные ретрансляторы. Область здравоохранения является наиболее необходимой областью исследований во время и после стихийных бедствий. Однако перед лицом стихийных бедствий в первую очередь страдают инфраструктура здравоохранения и предприятия. Стратегии снижения риска бедствий и сектор здравоохранения имеют глубокую взаимосвязь [35]. Люди находятся в центре индустрии здравоохранения. Аналогичным образом, наиболее важным фактором стихийных бедствий являются люди [22,34]. Почти все исследования по снижению риска бедствий проводятся для защиты здоровья людей. Сендайская рамочная программа по снижению риска бедствий рассматривает сектор здравоохранения как ключевой компонент для усиления действий по снижению риска бедствий.

Населению и государствам необходимо совершенствовать свои возможности и возможности для преодоления рисков для здоровья, связанных со всеми видами опасностей, чрезвычайных ситуаций и бедствий [32]. Эти усилия по укреплению включают обеспечение безопасного обращения с отходами, безопасную питьевую воду, первую и неотложную помощь на догоспитальном этапе, четкие потребности в энергии, устойчивые больницы, безопасную систему транспортировки пациентов, службы психосоциальной поддержки, планирование действий по экстренной иммунизации, больницы и травматологические центры, а также наблюдение за заболеваниями и раннее предупреждение системы. Снижение риска описывается как масштабные действия, которые необходимо предпринять до стихийных бедствий для предотвращения заболеваний, травм и смертей и ограничения структурных потерь [29,30]. Подход к профилактике и защите в рамках общественного здравоохранения оценивается в аспекте уменьшения опасности управления рисками бедствий. Шаги, предпринятые для снижения вреда от потенциальных опасностей, представляли собой последовательность действий по обеспечению готовности к стихийным бедствиям. Стихийные бедствия имеют социальные и финансовые последствия, а также приводят к смерти, болезням, травмам и психологическим последствиям. Поэтому проведение исследований в области принципов снижения вреда при бедствиях является императивом [29]. Примерно 30 лет назад политики во всем мире сотрудничали, чтобы формализовать взаимосвязь между процессом ликвидации последствий стихийных бедствий и здравоохранением, устойчивым развитием и борьбой со стихийными бедствиями [14]. Планы действий и стратегии, разработанные в результате этих встреч, способствовали формированию глобальной доктрины



управления рисками бедствий для всех секторов [16]. Международное десятилетие по уменьшению опасности стихийных бедствий было объявлено ООН в начале 1990-х годов, чтобы объяснить международному сообществу важность рисков стихийных бедствий и повысить осведомленность. В декабре 1999 года на Генеральной Ассамблее ООН была утверждена Международная стратегия уменьшения опасности бедствий с целью повышения устойчивости государств, организаций и обществ к стихийным бедствиям, исходя из идеи, что развитие играет всецело важную роль в уменьшении опасности бедствий. На Всемирной конференции по снижению риска бедствий, состоявшейся в 2005 году в Кобе, Япония, 168 стран объявили о глобальных стратегиях с руководством под названием "Хиогская рамочная программа действий на 2005-2015 годы: повышение устойчивости государств и обществ к стихийным бедствиям". В Хиогской рамочной программе отражены мероприятия, которые были сосредоточены на местном, национальном, региональном и глобальном уровнях с использованием всеобъемлющего и целостного подхода для поддержки усилий по снижению риска бедствий. Третья Всемирная конференция по снижению риска бедствий, организованная ООН в Сендае, Япония, в 2015 году, стала важным переломным моментом в глобальном масштабе в области медицины катастроф и здравоохранения. В качестве заключительной декларации Сендайской конференции государства-члены определили рамочные действия по уменьшению опасности бедствий на период 2015-2030 годов. Брошюра под названием "Сендайская рамочная программа по снижению риска бедствий на 2015-2030 годы" содержит следующие важные глобальные цели в области медицины катастроф [19]: Значительно снизить глобальную смертность от стихийных бедствий к 2030 году и снизить глобальный уровень смертности

на 100 000 человек за 10 лет по сравнению с 2020-2030 и 2005-2015 годами [18]. Значительно сократить число людей, пострадавших от стихийных бедствий во всем мире к 2030 году, и сократить долю людей, пострадавших во всем мире, на 100 000 человек за 10 лет по сравнению с 2020-2030 и 2005-2015 годами. А также предотвращение ущерба критически важным инфраструктурам, включая учреждения здравоохранения и образования, и прерывание основных услуг и повышение их устойчивости к 2030 году [34]. В рамочных планах действий ООН по снижению риска бедствий особое внимание уделяется укреплению служб здравоохранения и повышению устойчивости к стихийным бедствиям [32]. Исследование, сравнивающее глобальные рамочные программы по снижению риска бедствий в Йокогаме (1996 г.), Хиого (2005 г.) и Сендае (2015 г.) в области медицины катастроф / здравоохранения, показало, что в Сендайской рамочной программе впервые упоминается концепция медицины катастроф [22]. В свете этой концепции, которая четко выражена в Сендайской рамочной программе по снижению риска бедствий, во всем мире число институциональных исследований растет. Медицина катастроф продолжает совершенствовать свои научные основы, повышая устойчивость служб первичной, вторичной и третичной медицинской помощи, понимая риски стихийных бедствий и развивая безопасное поведение медицинского персонала, а также улучшая образование и потенциал в области медицины катастроф. Устойчивость к заболеваниям особо подчеркивается на местном, региональном и национальном уровнях. Стратегии и планы уменьшения опасности бедствий должны разрабатываться применимым, целостным и всеобъемлющим образом. В рамках целей Сендайской рамочной программы по снижению риска бедствий необходим значительный прогресс, начиная с базового образования и

обучения основным компонентам медицины катастроф.

План стратегии на период до 2030 года, разработанный Международной федерацией обществ Красного Креста и Красного Полумесяца (IFRC), направлен на то, чтобы поднять отдельных индивидов и общества на более устойчивый и здоровый уровень и расширить доступ к самым основным медицинским услугам и услугам водоснабжения, санитарии и гигиены (WASH) через национальные ассоциации. В течение этого периода основное внимание уделялось: (1) профилактике заболеваний и укреплению здоровья, (2) WASH и оказанию медицинской помощи, (3) WASH и готовности к чрезвычайным ситуациям и реагированию на них, (4) готовности к эпидемиям / пандемиям и реагированию и (5) развитию WASH и гуманитарной дипломатии в здравоохранении [25]. 11 декабря 2020 года в Женеве между ВОЗ и МФКК был подписан протокол о сотрудничестве в целях укрепления скорой медицинской помощи и служб здравоохранения для более эффективного реагирования на потребности населения в области здравоохранения в случае стихийных бедствий и чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения. Протокол был направлен на повышение потенциала групп IFRC по реагированию на чрезвычайные ситуации путем приведения их в соответствие с классификацией и основными стандартами ВОЗ [46]. Координация и сотрудничество двух важных глобальных

институтов медицины катастроф во время стихийных бедствий и гуманитарных ситуаций является очень важным элементом управления рисками стихийных бедствий.

**Заключение.** Литература по медицине катастроф продолжает развиваться благодаря междисциплинарным исследованиям ученых, врачей, практиков и исследователей. В Сендайской рамочной программе по снижению риска бедствий, которая была принята во всем мире в 2015 году, впервые было уделено особое внимание развитию и распространению образования в области медицины катастроф. Концепция медицины катастроф была включена в политику уменьшения опасности бедствий для каждой страны с 2015 года. Медицина катастроф - это глобальная, массовая, административная и доктринальная дисциплина, которая выходит за рамки клинических исследований. По мере продвижения к 2030 году глобальные исследования должны быть сосредоточены на чрезвычайных ситуациях в области здравоохранения и управлении рисками стихийных бедствий вместе с вмешательством в концепцию медицины катастроф. В этом процессе должны быть обеспечены многодисциплинарное сотрудничество и координация на местном, региональном и национальном уровнях. Медицина катастроф - это дисциплина, которая должна работать в любое время для оказания гуманитарной помощи, в чрезвычайных ситуациях и при бедствиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Akimov V.A. Life safety. Safety in emergency situations of natural and man-made nature: studies. manual V.A. Akimov, Yu.L. Vorobyev, M.I. Faleev, etc.– M.: Abris, 2012 – 592. Russian. (Акимов В.А. Безопасность жизнедеятельности. Безопасность в чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера: учеб. пособие В.А. Акимов, Ю.Л. Воробьев, М.И. Фалеев и др. – М.: Абрис, 2012 – 592 с.)
2. Aitsi-Selmi A, Egawa S, Sasaki H, Wannous C, Murray V. The Sendai Framework for Disaster

- Risk Reduction: Renewing the Global Commitment to People's Resilience, Health, and Well-being. Int J Disaster Risk Sci. 2015;6:164-76.
3. Ahmed I. Disaster Risk Management Framework. In: International Training Workshop on Disaster Risk & Environmental Management. Malaysia: Melaka. 2018.
4. Altıntaş KH. Afetlerde Sağlık Yönetimi Yüksek Lisans Programı/Health Management in Disasters Master. İçinde: Eryılmaz M, Dizer U,

- editörler. Afet Tıbbı/Afet Tıbbı. 2. basım. Ankara: Ünsal Yayınları 2017;. s.:153–8.
5. Altıntaş KH. Afet ve afet tıbbı ile ilgili kavramlar. İçinde: HAMER Acil ve Afet Durumlarında Sağlık Yönetimi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2013;. s.:13–25.
6. Altıntaş KH. Afetler ve afet tıbbı. İçinde: Akın L, Güler Ç, editors. Halk Sağlığı Temel Bilgiler Ankara: Hacettepe University Press. 2012;. s.:1106–31. 23. Noji EK. Disaster epidemiology. *Emerg Med Clin N Am.* 1996;14:289-99.
7. Altıntaş KH. Avrupa Afet Tıbbı Master Programı/European Disaster Medicine Master Program. İçinde: Eryılmaz M, Dizer U, editörler. Afet Tıbbı/Disaster Medicine. 2. basım. Ankara: Ünsal Yayınları 2017;. s.:147–52.
8. Ardalan A, Ordun CY, Riley JM. Public Health and Disasters. *Ciottonone's Disaster Medicine.* Amsterdam: Elsevier. 2016;. p.:6-12.
9. Avegno J, Elder J. 215 - Emergency medical services and disaster medicine. In: Adams J, editor. *Emergency Medicine: Clinical Essentials.* 2. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2013;. p.:1774-82.
10. Boyd A, Chambers N, French S, Shaw D, King R, Whitehead A. Emergency planning and management in health care: priority research topics. *Health Systems.* 2014;3:83–92.
11. Çalışkan C. Chapter 5 - Winter Storms. In: Samui P, Kim D, Ghosh C, editors. *Integrating Disaster Science and Management: Global Case Studies in Mitigation and Recovery.* Amsterdam: Elsevier. 2018;. p.:78.
12. Dar O, Buckley EJ, Rokadiya S, Huda Q, Abrahams J. Integrating health into disaster risk reduction strategies: key considerations for success. *Am J Public Health.* 2014;104: 1811-6.
13. Eryılmaz M. Afet Tanımı. İçinde: Afet Tıbbı. 2. basım. Ankara: Ünsal Yayınları 2017;. s. :7–21.
14. Gougelet RM. Disaster Mitigation. *Ciottonone's Disaster Medicine.* Amsterdam: Elsevier. 2016;. p.: 160-6.
15. Gunn SWA. *Dictionary of Disaster Medicine and Humanitarian Relief.* New York: Springer. 2016;. p.: 360-6.
16. Hogan D, Burstein J. General concept: basic perspective on disasters. In: *Disaster Medicine.* 2nd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2017;. p.:2.
17. Hou SK, Lv Q, Ding H, et al. Disaster medicine in China: present and future. *Disaster Med Public Health Prep.* 2018;12:157-65.
18. Hubloue I, Debacker M. Education and research in disaster medicine and management: inextricably bound up with each other. *Eur J Emerg Med.* 2010;17:129-30.
19. Jaiswal R, Donahue J, Reilly MJ. Disaster risk management. In: *Ciottonone's Disaster Medicine* Amsterdam: Elsevier. 2016;. p.: 167-77.
20. James JJ, Benjamin GC, Burkle FM, Gebbie KM, Kelen G, Subbarao I. Disaster medicine and public health preparedness: a discipline for all health professionals. *Disaster Med Public Health Prep.* 2015;4: 102-7.
21. Keim M. Managing disaster-related health risk: a process for prevention. *Prehosp Disaster Med.* 2018;33:326-34.
22. Keim M. Managing health in disasters. *Lancet.* 2013;362:2029.
23. Kocak H. Chapter 25 - The Role of Disaster Medicine in Disaster Management and Preparedness. In: *Integrated Disaster Science and Management.* Oxford/Amsterdam, Cambridge: Elsevier. 2018;. p. : 423-31.
24. Koçak H, Kara M, Görün M. Birleşmiş Milletler afet risk azaltımı çerçeve eylem planlarının nitel olarak incelenmesi ve karşılaştırılması. In: *Disiplinlerarası Afet Yönetimi Araştırmaları İzmir: Birleşik Matbaacılık.* 2017;. p.:151–64. 43.
25. Manni C, Magalini S. Disaster medicine: a new discipline or a new approach? *Prehosp Disaster Med.* 2020; 1989;4:167-70.
26. Othman SH, Beydoun G, Sugumaran V. Development and validation of a Disaster Management Metamodel (DMM) *Inf Process Manag.* 2014; 50:235-71.
27. Ragazzoni L, Ingrassia PL, Ripoll A, Hubloue I, Debacker M, Della Corte F. European master in disaster medicine: impact analysis on students' professional career. *J Emerg Med.* 2014;46:285-6.
28. Rifino JJ, Mahon SE. Role of emergency medical services in disaster management and preparedness. In: *Ciottonone's Disaster Medicine.* Amsterdam: Elsevier. 2016;. p.:13-9.
29. Stehrenberger CS, Goltermann S. Disaster medicine: genealogy of a concept. *Soc Sci.* 2014;120:317-24.
30. Stratton SJ. Is there a scientific basis for disaster health and medicine? *Prehosp Disaster Med.* 2014;29:221-2.
31. Suner S. History of disaster medicine. *Turk J Emerg Med.* 2015;15(Suppl 1): 1-4.
32. Wang Z-G, Zhang L, Zhao W-J. Emergency medicine for disaster rescue. *Chin J Traumatol.* 2015;18:311-3.
33. WHO. Health emergency and disaster risk management framework. 2019 Last Accessed Date: 09.12.2020.
34. Wolfe RE. Role of emergency medicine in disaster management. In: *Ciottonone's Disaster Medicine* Amsterdam: Elsevier. 2016;. p.: 20-6.
35. Wright N, Fagan L, Lapitan JM, et al. Health emergency and disaster risk management: five years into implementation of the Sendai framework. *Int J Disaster Risk Sci.* 2020;11:206-17.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Сейвальд Я.Е., Калинин А.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Авторы:

Сейвальд Яна Евгеньевна, студентка 613 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Калинин А.Г. Алексей Геннадьевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры Неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

### Автор, ответственный за переписку:

Сейвальд Яна Евгеньевна, студентка 613 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644111, г. Омск ул., Березовая, 3, [nevro.neiro.osma@yandex.ru](mailto:nevro.neiro.osma@yandex.ru).

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-12-69-81

Тяжелая черепно-мозговая травма (тЧМТ) приводит к каскаду клеточных реакций за счет митохондриальной дисфункции и частично благодаря активации микроглии. Одновременно происходит нарушение структуры гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Понимание молекулярных механизмов, контролирующих функции и целостность нейронов, микроглии и элементов стенки сосудов в норме является необходимым условием для поиска новых терапевтических мишеней при тЧМТ. Митохондриальная дисфункция как основной фактор развития вторичных повреждений головного мозга после тЧМТ запускает каскад следующих событий: окислительный стресс, апоптоз, аутофагию, локальное нарушение кровоснабжения и ГЭБ, глиальную дисфункцию, отек клеток и воспалительные реакции микроглии и астроцитов. Важно выявление роли не одного конкретного молекулярного механизма, а нескольких, что позволит провести параллель между ними и найти общие точки приложения. Каспазы играют роль в апоптозе клеток, что затрагивает сигнальный путь *Nippro*. Формируется антиапоптозный путь *PCMT1/ Mst1*, который повышает экспрессию *Bax*, но снижает экспрессию *Bcl2*, все это приводит к активации каспазы-3 и провоцирует усиление запуска апоптоза по митохондриальному пути. *MiR-21* наоборот повышает экспрессию *Bcl2*, но ингибирует экспрессии *Bax* и каспазы-3. Таким образом подавляется апоптоз и увеличивается время терапевтически потенциального лекарственного препарата и возможность ускорить восстановительные механизмы вторичного повреждения клеток после тЧМТ. *p53* и мРНК повышаются после воздействия тЧМТ. *Nippro* напрямую действуют через *p53* и мРНК для контроля пролиферации и экспрессии проапоптических генов, что поможет контролировать все перечисленные выше процессы. Отдельный интерес вызывает микроглия, а точнее идентификация ее морфологических вариантов. В настоящее время выделяют три варианта: разветвленная, активированная (дерамифицированная) и амёбовидная. Особняком стоит палочковая микроглия, которую некоторые авторы рассматривают как специальную морфологию активированной микроглии. Точная идентификация популяций микроглии является ключом к пониманию терапевтических подходов, которые изменяют реакцию микроглии на тЧМТ и улучшают показатели долгосрочных результатов. Важным является определение, какие маркеры или их комбинации задействует каждый вариант микроглии. Последняя исторически была классифицирована аналогично макрофагам по профилям активации *M1* и *M2*. Но все больше данных

свидетельствуют о том, что отдельные морфологические варианты микроглии экспрессируют специфические маркеры, активация которых реализуется в иные временные рамки в отличие от M1 и M2. Одной из важных патофизиологических характеристик после тяжелой ЧМТ и трудноразрешимой клинической проблемой считается отек. В данном обзоре мы описали влияние на отек нескольких представителей мРНК, включая циркулярные РНК, и АQP.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, митохондриальная дисфункция, микроглия, гематоэнцефалический барьер, отек.

## PATHOPHYSIOLOGIC MOLECULAR MECHANISMS AS POSSIBLE THERAPEUTIC TARGETS FOR PREVENTION AND CORRECTION OF SECONDARY BRAIN DAMAGE IN SEVERE CRANIOCEREBRAL TRAUMA

Seyvald Y.E., Kalinichev A.G.

Omsk State Medical University

Severe craniocerebral trauma (SCT) leads to a cascade of cellular reactions due to mitochondrial dysfunction and partly due to microglia activation. Simultaneously, the structure of the blood-brain barrier (BBB) is disrupted. Understanding the molecular mechanisms that control the function and integrity of neurons, microglia, and vascular wall elements in the norm is a prerequisite for finding new therapeutic targets in PMT. Mitochondrial dysfunction as a major factor in the development of secondary brain damage after PMT triggers a cascade of the following events: oxidative stress, apoptosis, autophagy, local disruption of blood supply and GEB, glial dysfunction, cell edema and inflammatory reactions of microglia and astrocytes. It is important to identify the role of more than one specific molecular mechanism to allow paralleling between them and finding common points of application. Caspases play a role in cell apoptosis, which affects the Hippo signaling pathway. The anti-apoptosis pathway RSMT1/ Mst1 is formed, which increases Bax expression but decreases Bcl2 expression, all of which leads to caspase-3 activation and provokes enhanced triggering of apoptosis via the mitochondrial pathway. Conversely, miR-21 increases Bcl2 expression but inhibits Bax and caspase-3 expression. Thus suppressing apoptosis and increasing the time of therapeutically potent drug and the ability to accelerate repair mechanisms of secondary cellular damage after tCMT. P53 and mRNA are upregulated after exposure to PMT. Hippo directly acts through p53 and mRNA to control proliferation and expression of pro-apoptotic genes, which will help control all of the above processes. Microglia, or rather the identification of its morphological variants, is of particular interest. Currently, three variants are distinguished: branched, activated (deramified) and amoeba-like. The bacillary microglia, which some authors consider as a special morphology of activated microglia, stands apart. Accurate identification of microglia populations is key to understanding therapeutic approaches that modify the microglial response to PMT and improve long-term outcome measures. Determining which markers or combinations of markers each microglia variant engages is important. The latter has historically been categorized similarly to macrophages by M1 and M2 activation profiles. But there is increasing evidence that individual morphological variants of microglia express specific markers whose activation is realized in a different time frame from M1 and M2. Edema is considered to be one of the important patho-physiological characteristics after severe traumatic injury and an intractable clinical problem. In this review, we described the effects of non-mRNA representatives, including circular RNAs, and AQP on edema.

Key words: brain injury, mitochondrial dysfunction, microglia, blood-brain barrier, edema.

## Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из основных причин смертности от травматизма во всем мире, и частота ее возникновения возрастает. В последние десятилетия достигнут прогресс в прояснении патофизиологических механизмов, объясняющих первичные и вторичные нарушения тЧМТ. Первичные повреждения представляют собой механические силы, которые разрушают клеточные мембраны, растягивают аксоны, деформируют ткань, нарушают движения ионов, высвобождают нейротрансмиттеры и истощают запасы энергии мозга, поскольку клетки реагируют на стрессовое воздействие [3, 8]. А вторичные повреждения приводят к сложной серии патологических событий, включая окислительный стресс, апоптоз клеток, локальное нарушение кровоснабжения и ГЭБ, глиальную дисфункцию, отек клеток и воспалительные реакции микроглии и астроцитов [31]. Для улучшения исходов тЧМТ необходимо эффективно корректировать вторичные нарушения, а по возможности профилактировать их развитие.

## Основная часть

Митохондриальная дисфункция, как основной фактор развития вторичных повреждений, запускает каскад всех. Одним из модуляторов активности р38 MAPK-пути считают SIRT1 - сиртуин семейства NAD<sup>+</sup>-зависимых деацетилаз, устойчивых к окислительному стрессу. На молекулярном уровне несколько сигнальных путей вовлечены в нейропротекцию, которая обеспечивается активацией SIRT1. Сверхэкспрессия SIRT1 блокирует LPS- и никотин-индуцированную активацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), р38, JNK, ERK, протеинкиназы С (PKC) и ядерного фактора каппа В (NF-κB) [2]. Р38 MAPK активируется через 6-12 ч после стрессовой реакции головного мозга на травму. SIRT1 активировался в те же временные рамки, что и р38 MAPK.

последующих патофизиологических событий. В нормальных условиях митохондрии выполняют важную функцию поддержания метаболического гомеостаза нейронов. Поэтому повреждение митохондрий в первую очередь приводит к окислительному стрессу, последующему апоптозу и снижению выработки клеточной энергии, о чем сообщалось в исследованиях на животных моделях [4,15].

Yang H. et al. (2017) показали, что повреждение митохондрий и апоптоз достигают пика через 12 часов после тЧМТ [55]. Авторы описывали роль митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), которые участвуют в ряде клеточных процессов, включая ответ клетки на стрессовый фактор и апоптоз. Выявлено, что один из хорошо изученных представителей семейства МАРК - р38 МАРК, преимущественно активируется различными стрессовыми факторами окружающей среды [35]. Wang W. et al. (2015) установили, что повышенная активность р38 МАРК играет ведущую роль в гибели нейронов в ответ на стрессовые стимулы [48]. Ингибирование р38 МАРК в эксперименте Liu X.W. et al. (2015) уменьшает ишемическое повреждение головного мозга и приводит к нейропротекции *in vitro* и *in vivo* [36].

Тяжелая ЧМТ вызывает повреждение митохондрий в нейронах травмированной коры головного мозга, что приводит к апоптозу путем его запуска по митохондриальному пути. Ключевыми активационными белками в митохондриальном пути апоптоза являются эффекторная каспаза-3 и индуктор запуска эффекторных каспаз – каспаза-9. Bai X. et al. (2015) указали, что каспаза-9 является критическим фактором в митохондриальном пути апоптоза, а каспаза-3 играет ключевую роль в апоптотической гибели клеток [2]. Hong Y. et al. (2017) доказали значительное увеличение после тЧМТ как расщепленной каспазы-9, так и

расщепленной каспазы-3, что свидетельствует об усилении апоптоза в мозге [27].

Анализируя роль каспаз, нельзя не упомянуть о сигнальном пути **Nippo**, как о важном регуляторе клеточной пролиферации и апоптоза. Данный путь включает несколько компонентов, но особое внимание уделяется **Mst1** – стерильной киназе 20-го типа [12]. Сейчас известно, что **Mst1** участвует во множестве регуляторных механизмов, таких как апоптоз, клеточный рост и реакция на стрессовые факторы. **Feng L. et al.** в своей работе при помощи двойного иммунофлуоресцентного окрашивания выяснили, что **Mst1** совмещен в нейронах с **PCMT1**. Последний является ферментом, восстанавливающим поврежденные остатки L-изоаспартила в белках, образуя с **Mst1** нейрональный антиапоптозный **PCMT1/Mst1** путь. Увеличения экспрессии **PCMT1** и последующего ингибирования **Mst1** приводят к изменению экспрессии нижестоящих апоптотических белков **Mst1**, включая **Bax** и **Bcl-2**. Экспрессия **Bax** увеличивается, а экспрессия **Bcl-2** значительно снижается через 24 часа после тЧМТ, что в свою очередь ведет к активации каспазы-3 и апоптозу клеток [12].

Доказана роль белка кластерина в изменении путей митохондриального апоптоза через его взаимодействие с **Bax**, **Ku70** и **Bcl-xl**. **Shalini D. G. et al. (2019)** наблюдали высокую плотность диффузного точечного кластерина в ипсилатеральном таламусе, а также рядом и вокруг меченых микроглиальных маркеров **CD68** и **OX42** и самого митохондриального маркера **MT-CO1**. Это исследование показывает, что экспрессия кластерина не находится в клеточных компартментах, а является внеклеточной. Также кластерин подавляет сигналы стресса, активированных посредством **p53** – одного из генов, запускающих апоптоз, если клетка задержана механизмом **checkpoint** [22].

Использование **p53**-опосредованного пути прослеживается и у **EphB3**-рецепторов, которые используют его для подавления экспансии нейрональных прогениторных клеток [1]. Изначально **Eph**-рецепторы рассматривали как самое большое подсемейство рецепторов тирозинкиназ. В настоящее время **Eph**-рецепторы классифицируют как члены более крупного семейства рецепторов зависимости [18]. Они обладают проапоптотическим ответом после травматического повреждения ЦНС [45]. Рецепторы зависимости – это трансмембранные белки, которые выполняют две противоположные роли на основе наличия соответствующего лиганда. **Furne, C. et al. (2009)** выяснили, что в отсутствие своего лиганда в стрессовых условиях рецепторы зависимости вызывают апоптотическую гибель клеток, характеризующуюся протеолитическим расщеплением **Eph**-рецепторов. Это приводит к изменению конформации белка и высвобождению домена зависимости. При наличии лиганда эти рецепторы способствуют нормальному развитию и гомеостазу тканей, индуцируя лиганд опосредованные положительные сигналы [14]. В настоящее время установлено, что два рецептора **Eph**: **EphA4** и **EphB3**, обладают функциями рецепторов зависимости в поврежденной ЦНС взрослого человека [40].

Изучение пути **p53** в контексте влияния тЧМТ на гибель клеток еще больше возросло при анализе повреждения полосатого тела. Нарушение нормального функционирования последнего влечет за собой поведенческие нарушения [23]. Вместе с этим, лежащие в основе клеточные и молекулярные механизмы все еще нуждаются в дальнейшем исследовании. **Huang Y.N. et al. (2018)** сообщили о возможном молекулярном механизме **PFT-α**, ингибиторе **p53**, против повреждения тЧМТ в полосатом теле за счет ослабления нейровоспаления, окислительного стресса, аутофагии и апоптоза, наблюдая значительное

повышение мРНК и p53, тогда как экспрессия p53 преимущественно распределена в нейронах, но не микроглии и астроцитах полосатого тела через 1 сутки после травмы [29].

Снижение нейротоксичности благодаря ингибированию p53 с помощью PFT- $\alpha$  происходит за счет модуляции индуцированной экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота и секреции TNF- $\alpha$ . Немногочисленные данные есть и о роли p53 в таком важном механизме, как аутофагия. Базовое представление аутофагии представляет собой гомеостатический процесс переработки дисфункциональных макромолекул и органелл в физиологических условиях. Однако при определенных патологических обстоятельствах аутофагия усиливается и участвует в цитопротекции или гибели клеток. Clark, R. S. et al. (2008) доказали, что беклин-1, маркер активации аутофагии, является ключевым белком, участвующим в регуляции аутофагии [9]. LC3-II — еще один маркер аутофагии. Предполагается, что белок секвестосомы 1 (SQSTM1)/A170, также известный как белок p62, коррелирует с убиквитинированными белками и напрямую связывается с LC3, который может регулировать селективный аутофагический клиренс субстрата p62. Huang Y.N. et al. (2018) обнаружили, что посттравматическое лечение PFT- $\alpha$  значительно снижает повышение уровня беклина и LC3II и поддерживало уровни p62 в стриатуме, что свидетельствует о снижении способности аутофагии разрушать p62 [29].

Индуцированный окислительный стресс, основу которого составляет избыточная продукция реактивных форм кислорода (ROS), играет ключевую роль в патофизиологии вторичного повреждения после тЧМТ. В свою очередь избыточная продукция ROS представляет собой результат эксайтотоксичности и истощения эндогенной антиоксидантной системы (например, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы), что

провоцирует перекисное окисление липидов и белков, расщепление ДНК, дисфункцию митохондрий и изменение трансдукции сигналов. По этой причине взаимосвязь между тЧМТ и окислительным стрессом спровоцировала интерес к разработке антиоксидантной терапии для нейропротекции. Но при всех имеющихся перспективных результатах лечения тЧМТ на животных моделях, сведения об успешном применении антиоксидантной терапии у пациентов ограничены.

В последние годы изучаются циркулярные РНК (circRNAs), которые в высокой степени экспрессируются в нервной системе и богаты синапсами. CircRNAs представляет собой семейство одноцепочечных кольцевых РНК [33,5]. К настоящему времени идентифицировано множество circRNAs, которые регулируют экспрессию генов на транскрипционном, посттранскрипционном и трансляционном уровнях.

Профили циркулярных РНК в головном мозге значительно изменяются после тЧМТ у крыс и мышей [53]. Эксперимент Wu C. et al. (2022) также показал, что мелатонин уменьшал ферроптоз и улучшал нарушения сна через circPtpn14/miR-351-5p/5-LOX после тЧМТ [51]. Эта же группа ученых установила, что circLphn3 защищает гематоэнцефалический барьер после ЧМТ, связывая miR-185-5p, чтобы активировать белок плотных контактов ZO1 [6].

Du M. et al. (2022) обнаружили новую кольцевую РНК - circIgfbr2. Доказали, что ингибирование circIgfbr2 облегчает митохондриальную дисфункцию и дисфункцию синапсов, вызванную окислительным стрессом, после тЧМТ через ось miR-370-3p/BACH1/NO-1. CircRNAs, как важный компонент ncRNA, регулирует нервные функции и действует как губка miRNA, косвенно влияя на экспрессию генов-мишеней miRNA путем конкурентного связывания с miRNA при тЧМТ. Также подтвердили,



что *circIgfbr2* может связываться с *miR-370-3p*. Последняя была значительно снижена после сверхэкспрессии *circIgfbr2* и значительно повышена после ее нокдауна в клетках HT22, обработанных H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Эти результаты подтверждают, что *circIgfbr2* регулирует *miR-370-3p* [11]. Из чего следует, что *circIgfbr2* можно рассматривать как потенциальную молекулярную мишень после тяжелой ЧМТ.

Морфология микроглии включает три варианта: разветвленная, активированная (дерамифицированная) и амёбовидная. В нормальных условиях микроглия сохраняет свой разветвленный фенотип. При связывании лиганда разветвленная микроглия может переходить в активированную форму, которая морфологически проявляется набуханием сомы, утолщением отростков и экспрессией воспалительных антигенов. Для генерализации воспалительных сигналов через систему микроглии активированная морфология последней продуцирует свои собственные воспалительные цитокины и хемокины и функционально фагоцитирует клеточный дебрис, мигрируя к источнику сигнала, вероятно, путем хемотаксиса. Активация данной формы микроглии приводит к ее трансформации в амёбовидную морфологию, которая в основном является немигрирующей. Данная разновидность делает ее неотличимой от рекрутированных макрофагов, реагирующих на поврежденную ткань [19].

Подобно макрофагам, активированная микроглия дробится на несколько разновидностей фенотипических категорий в зависимости от воспалительных стимулов [30]. Существует несколько профилей активации. Классический профиль активации (M1), считающийся провоспалительным, является ответом на TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Путь M1 связан с фагоцитозом, высвобождением АФК и воспалительных цитокинов в

дополнение к другим воспалительным цитокинам для борьбы с патогенами [7]. Поскольку микроглия является антигенпрезентирующими клетками и связывается с Т-клетками, активированная микроглия M1 стимулирует маркеры их клеточной поверхности, такие как MHC-II и CD86. Фенотипический профиль микроглии M2 включает несколько модификаций. Они одинаковы в своей способности подавлять воспаление и защищать или восстанавливать ЦНС. Первая разновидность M2 представляет собой процесс, когда микроглия стимулируется с помощью IL4 или IL13 по альтернативному пути, включающий в себя рекрутирование клеток Th2 и восстановление тканей. Эти условия определяют клетки как M2a-поляризованные. Вторая разновидность включает фенотип M2c, также называемый «приобретенной дезактивацией», который возникает в ответ на IL10, глюкокортикоиды или поглощение апоптотических клеток, когда микроглия участвует в процессах ремоделирования тканей. В M2c клетки будут сверхэкспрессировать бета-трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ), сфингозинкиназу и CD163, мембраносвязанный рецептор-мусорщик для комплексов гаптоглобин/гемоглобин [42, 49]. Третья модификация — это фенотип M2b, который имеет характеристики как M1, так и M2 и связан с иммунным ответом памяти. Важно отметить, что фенотипы и функции микроглии не заключены в узкие рамки про- и противовоспалительной активностей, что в особенности затрагивает определение субпопуляций микроглии [20]. Последние экспрессируют отдельные специфические маркеры или их комбинации, активация которых реализуется в иные временные рамки в отличие от M1 и M2 профилей активации. Так что парадигма M1 и M2 считается устаревшей. Большое внимание по-прежнему уделяется первичному индикатору

микроглиальной реакции или активации микроглии после травмы, т.е. дерамификации микроглии. Кроме того, помимо дерамификации, Assaf G. et al. (2022) установили, что микроглия видоизменяется все в более сложные формы, а плотность клеток увеличивается в течение 28 дней после травмы в удаленной области мозга. Ученые разделили эти клетки на разветвленные и сверхсложные.

Гиперразветвленная микроглия (она же гиперкомплексная по определению Assaf G., et al.) при хроническом стрессе не имеет прямой взаимосвязи с невропатологическими показателями повреждения, такими как IL1- $\beta$ , CD68 или каспазы, вместо этого наблюдали увеличение экспрессии  $\beta$ 1-интегрина [20]. В данном случае гиперразветвленная морфология микроглии представляют собой разрушение внеклеточного матрикса, обусловленное воздействием стрессовых факторов. До сих пор остается неразрешенным вопрос, стоит ли рассматривать гиперразветвленную (гиперкомплексную) морфологию как вызванное воздействие на повреждение, изменение внеклеточной среды или как ответ на усиленную нейрональную активность.

Holloway O.G. et al. (2019) в рамках известных морфологических вариантов микроглии детально описали ситуации, внутри которых проявлялся вариант палочковидной (стержневой) микроглии [26]. Но о включении ее в единые теории нейровоспаления речи не шло. Вариант палочковой микроглии можно считать специальной морфологией активированной микроглии, для которой фенотипическая экспрессия и функция остаются неизвестными. Гистологическая картина палочковидной микроглии выглядит следующим образом: за счет ретракции плоских отростков и сужения сомы происходит удлинение микроглии. Выявляются измельчения апикальных и базальных отростков до скрученных первичных ветвей. Вторичное ветвление

снижено по сравнению с разветвленной микроглией [19].

Между макрофагами и микроглией имеются близкие сходства, что позволяет рассматривать их как целостную единицу [28]. Микроглия представляет собой особую ветвь и имеет независимую молекулярную сигнатуру, происхождение, а также факторы, регулирующие ее развитие. Loane D. J. et al. (2016) обнаружили гены, специфичные для микроглии, которые включают P2Y<sub>12</sub>, Fcrls, Tmem119, Offm113 и Tgfbr1. Все проведенные анализы, в основе которых использовались эти гены позволяют отличить микроглию от макрофагов [37]. Чаще всего для идентификации микроглии используют рецепторы CD45, CD11b/c и P2Y<sub>12</sub>, а для анализа состояния их активации - CD32, CD86, RT1B, CD200R и CD163. Moore C.S. et al. (2015) продемонстрировали *in vitro*, что экспрессия P2Y<sub>12</sub> увеличивается в микроглии во время противовоспалительных состояний (M<sub>2</sub>), по сравнению с микроглией, активированной до провоспалительного фенотипа (M<sub>1</sub>) как у эмбрионов человека, так и у взрослой микроглии человека [39]. Анализ, проведенный Furman N. et al. (2020) показал, что через 24 часа после травмы, медиана интенсивности флуоресценции (MFI) P2Y<sub>12</sub> снижается при травме на ипсилатеральной стороне, но аналогична контралатеральной [13]. Подобно этим результатам, Hernandez A. et al. (2016) показали значительное снижение экспрессии P2Y<sub>12</sub> на 20% после травмы головного мозга на мышинной модели [24].

В отношении маркеров CD32, CD86, CD163 и RT1B Gottlieb A. et al. (2022) в исследовании также демонстрируют четкие и значительные изменения. Через 24 ч после травмы активированная микроглия имеет значительное снижение экспрессии CD86 в ипсилатеральных полушариях. Та же тенденция прослеживается в экспрессии RT1B. CD86 и RT1B имеют общую сверхэкспрессию на M<sub>1</sub>,

провоспалительном пути. Аналогично микроглия, активированная M2, сверхэкспрессирует оба этих рецептора [13]. Hoek R. M. et al. (2000) и Walker D. G. et al. (2009) продемонстрировали, что микроглия не активируется, пока микроглиальный рецептор CD200 связывает свой нейрональный лиганд [25, 47]. Помимо этого, Walker, D. G. et al. (2009) в своем исследовании *in vitro* показали, что экспрессия CD200R связана с активацией микроглии на пути M2a. Подтверждения экспрессии CD200R в модели крыс *in vivo* отсутствуют. Доказано, что уровни экспрессии CD200R остаются постоянными через 24 часа после травмы. Gottlieb A. et al. (2022) установили аналогичные показатели в своем исследовании в отношении CD200 [20].

Очень мало данных об экспрессии классического провоспалительного (M1) маркера CD32 в моделях ЧМТ у крыс. Известно, что на мышинной модели уровень экспрессии CD32 увеличивается сразу на двух уровнях: как на уровне мРНК, так и на уровне белка через 24 часа после тЧМТ. Экспрессию противовоспалительного фагоцитарного маркера, связанного с путем M2c, CD163 до недавнего времени ограничивали макрофагами, но сейчас установлено, что активированная микроглия также экспрессирует этот рецептор. Gottlieb. A. et al. (2022) наблюдали, что доля клеток, экспрессирующих CD163, уменьшается ко 2-му дню и снова увеличивается на 7-й день. Здесь значения в ипсилатеральном и контралатеральном полушариях расходятся. На ипсилатеральной стороне фракция CD163 снижается на 14-й день, а на контралатеральной стороне она остается высокой на протяжении 28 дней [20].

Возвращаясь к вопросу о палочковой микроглии, важно отметить возможность проецирования маркеров типичных вариантов микроглии. В данное время считают, что палочковая микроглия происходит из резидентной микроглии ЦНС. К примеру, после

диффузной ЧМТ наблюдается прерывистое выравнивание между палочками Iba1+ микроглии и P2RY12+ (пуриnergический рецептор, резидентный маркер микроглии) [50].

Однако редкое мечение бромдезоксисуридином в образованиях палочек микроглии не позволяет сделать вывод о пролиферативном происхождении палочковой микроглии. Witcher et al. (2018) продемонстрировали, что эти фенотипические маркеры поддерживают палочковую микроглию как резидентные клетки микроглии, которые вряд ли проникают с периферии и могут образовываться путем дифференцировки или пролиферации существующей микроглии [50].

Палочковая микроглия, как и активированная микроглия, возникает и рассасывается динамически с проявлениями повреждений и репарации, которые появляются в течение первой недели после травмы. Однако сохраняется вопрос о фенотипической экспрессии палочковой микроглии как активированной микроглии при тяжелой травме с течением определенных промежутков времени. Но при этом палочковая микроглия была исключена из количественного анализа в исследовании модели мышей APP/PS1 из-за редкого наблюдения в гистологических срезах.

Функции палочковой микроглии до сих пор неизвестны. Graeber M. B. et al. (2010) высказали предположение, что палочковая микроглия регистрируется только в поврежденных, но структурно сохраненных тканях, а не в некротических областях, сопровождающейся обширной гибелью клеток [21]. Это заключение уводит исследования от очагов поражения в полутень и дальше.

Исследования доказывают, что поражение церебральной сосудистой сети становится одним из основных патофизиологических факторов инвалидности, связанной с тЧМТ [16, 32,

43]. Срок регенерации сосудов после тЧМТ точно не определен. Выделяют несколько гипотетических механизмов, которые могут быть ответственны за восстановление сосудов после тЧМТ. В частности, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), представляющий мощный симулятор ангио- и васкулогенеза, обнаружен в активированном состоянии при экспериментальной тЧМТ [43]. Другой белок, также стимулирующий ангиогенез, является плейотрофин, активирующийся в ишемизированном мозге и, что более важно, в эндотелиальных клетках новообразованных сосудов. Однако новые данные о его воздействии на сосуды после тЧМТ отсутствуют.

В качестве альтернативного, но не изученного механизма, влияющего на восстановление сосудистой системы, является каскад Wnt/ $\beta$ -катенин. Этот путь регулирует многие аспекты процессов восстановления сосудов, включая ангиогенез, прорастание сосудов, формирование гематоэнцефалического барьера [34]. Salehi A. et al. выделили 5 основных влияний пути Wnt/ $\beta$ -катенина после тЧМТ: (1) тЧМТ приводит к потере сосудов в 1 день после травмы, за которым следует усиление сосудистых особенностей на 7 суток после травмы, (2) незрелые, неперфузирующие сосуды обнаружены вокруг места повреждения на 7 суток после травмы, (3) уровни белка  $\beta$ -катенина снижены в месте повреждения на 7 суток после травмы, (4) экспрессия  $\beta$ -катенина увеличена в перилезиональных сосудах на 1 и 7 дни после травмы, (5) количество сегментов сосудов Wnt-GFP увеличилось после травмы [44]. При этом Salehi A. et al. (2022) доказали роль экспрессии Wnt/ $\beta$ -катенина в процессе восстановления сосудов после тЧМТ.

Эти данные свидетельствуют об эффекте диашиза, при котором кровеносные сосуды из неповрежденных областей мозга активируются и могут влиять на восстановление сосудов [44, 46].

Результаты Salehi A. et al. (2017) сообщают об увеличении экспрессии  $\beta$ -катенина и усилении экспрессии гена Wnt в сосудах головного мозга через 1 и 7 дней после тЧМТ [43]. Следовательно, экспрессия Wnt/ $\beta$ -катенина играет роль в восстановлении сосудов и представляет собой потенциальную терапевтическую мишень для восстановления сосудов после тЧМТ.

Существуют данные о половых различиях в отношении нейроваскулярных показателей после тЧМТ, включая особенность сосудистой системы мозга. В частности, David K. et al. (2020) определили посредством стационарной магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением (SSCE-MRI) одинаковый ущерб сосудов у мужчин и у женщин через 1 день после травмы. Но васкуляризация оказалась более сложной и выраженной в ипсилатеральной коре у мужчин через 7 дней после травмы [10]. Подавляющее большинство экспериментальных исследований тЧМТ проводилось на мужчинах, что вызвало пробел в понимании реагирования женского мозга на травму. Результаты David K. et al. (2020) согласуются с более ранними исследованиями Salehi A. et al. (2018), которые показали резкое снижение плотности сосудов с последующим увеличением структуры через 1 и 2 недели после травмы. Obenaus, A. et al. (2017) заявили об уменьшении сосудистой сети у самцов крыс через 1 день после травмы. А результаты конфокальной микроскопии сообщили о связи снижения плотности сосудов от повышенной фрагментации сосудистой сети. За счет чего более мелкие разветвляющиеся сосуды исчезают, а более крупные сосуды сохраняются [41]. Важно сказать о взаимосвязи отека и сосудистой системы головного мозга. Доказана значимость miR-21 в отношении ангиогенеза и отека мозга. MiR-21 относится к семейству небелковых кодирующих коротких молекул РНК, увеличивающих экспрессию Vcl-2, способствующих

экспрессии VEGF, ингибированию экспрессии Вах и каспазы-3 в головном мозге. MiR-21 ингибирует апоптоз, нацеливаясь на PTEN и активируя ось Ang-1/Tie-2, которая играет критическую роль в стимулировании ангиогенеза и поддержании созревания и стабилизации сосудов [17]. Комбинированное лечение VEGF и Ang-1 может активировать ангиогенез в головном мозге.

Описана роль еще некоторых представителей мРНК. Wu J. et al. (2021) доказали, что непрерывная активация microRNA-9-5p после тЧМТ способствует восстановлению неврологической функции. Однако активация - microRNA-9-5p в хронической фазе после тяжелой травмы не способствует восстановлению функции мозга, а подавление - microRNA-9-5p в этой же фазе стимулирует восстановление памяти [52]. Thbs-2 является одним из нижележащих генов-мишеней для microRNA-9-5p и в основном секретируется астроцитами в нервной системе, а это способствует образованию нейронных синапсов. Wu J. et al. (2021) продемонстрировали, что miRNA-9-5p/Thbs-2 влияет на пролиферацию и дифференцировку нейтральных стволовых клеток, но конкретный механизм требует дальнейшего изучения. В хронической фазе после тЧМТ подавление microRNA-9-5p способствует экспрессии Thbs-2 в астроцитах, что может активировать путь Notch/CYLD/ТАК нейронов и предрасполагать к ремоделированию синапсов.

Xiong A. et al. (2022) изучили роль аквапоринов (AQP) в формировании отека головного мозга и повреждении нейронов [54]. AQP представляют собой семейство водных каналов, распределенных в плазматической мембране эндотелиальных клеток и астроцитов и играющих ключевую роль в поддержании водного гомеостаза воды [38]. Наиболее распространенным аквапорином в головном мозге является AQP4. Xiong A. et al. (2022) обнаружили,

что ингибирование AQP4 с помощью антител снижает потерю нейронов гиппокампа и уменьшает отек головного мозга. Индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) считается важным фактором для AQP4, поэтому Xiong A., et al. (2022) изучили роль 2-ME2. Последний представляет собой метаболит эстрадиола, проникаемый для ГЭБ, который функционально ингибирует активную  $\alpha$ -субъединицу-1 HIF-1. Раннее посттравматическое введение 2-ME2 улучшает целостность ГЭБ в краткосрочной и долгосрочной перспективах. Также были исследованы уровни белка MAP2 и SYN в гиппокампе, уровни которых значительно снижаются на 21-й день после тЧМТ, но заметно увеличиваются после ингибирования либо AQP4, либо HIF-1 $\alpha$  [38].

### **Заключение**

1. Между некоторыми молекулярными механизмами наблюдается общность взаимовлияния патофизиологических факторов. Важно выявление роли не одного конкретного молекулярного механизма, а нескольких, что позволит провести параллель между ними и найти общие точки приложения. Поиск потенциальных молекулярных терапевтических мишеней вторичного повреждения мозга после тЧМТ очень актуален. Решение этой проблемы позволит минимизировать осложнения и неблагоприятный прогноз для пострадавших.

2. Каспазы играют роль в апоптозе клеток, что затрагивает сигнальный путь Hippo. Воздействие одного из его важных компонентов Mst1 доказано при вторичном повреждении мозга. Формируется антиапоптозный путь PCMT1/ Mst1, который повышает экспрессию Вах, но снижает экспрессию Bcl2, что приводит к активации каспазы-3 и провоцирует усиление запуска апоптоза по митохондриальному пути. MiR-21 наоборот повышает экспрессию Bcl2, но ингибирует экспрессии Вах и каспазы-3. Таким образом подавляется апоптоз и увеличивается время терапевтически потенциального

лекарственного препарата и возможность ускорить восстановительные механизмы вторичного повреждения клеток после тЧМТ.

3. Р53 и мРНК повышаются после воздействия тЧМТ. Hippo напрямую действует через р53 и мРНК для контроля пролиферации и экспрессии проапоптических генов, что поможет

контролировать все перечисленные выше процессы.

4. Дальнейший поиск специфических маркеров микроглии позволит лучше различать ее морфологические варианты. Анализ экспрессии маркеров в различных структурах головного мозга выявит наиболее восприимчивые анатомические области после тЧМТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Assis-Nascimento P., Tsenkina Y., Liebl J.D. EphB3 signaling induces cortical endothelial cell death and disrupts the blood–brain barrier after traumatic brain injury. *Cell death & disease* 2018; 9(1):7. doi: 10.1038/s41419-017-0016-5.
2. Bai X., Fan L., He T. et al. SIRT1 protects rat lung tissue against severe burn-induced remote ALI by attenuating the apoptosis of PMVECs via p38 MAPK signaling. *Scientific Reports* 2015; 5: 10277. doi: 10.1038/srep10277.
3. Barkhoudarian G., Hovda D. A., Giza C. C. The Molecular Pathophysiology of Concussive Brain Injury - an Update. *Phys Med Rehabil Clin* 2016. 27(2):373–93. doi: 10.1016/j.pmr.2016.01.003.
4. Boeck C. R., Carbonera L.S., Milioli M. E. et al. Mitochondrial respiratory chain and creatine kinase activities following trauma brain injury in brain of mice preconditioned with N-methyl-D-aspartate. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2013; 384(1-2):129-37. doi: 10.1007/s11010-013-1790-8.
5. Chen L.L. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2020; 21(8):475-490. doi: 10.1038/s41580-020-0243-y.
6. Cheng Y.Q., Wu C.R., Du M.R. et al. CircLphn3 protects the blood-brain barrier in traumatic brain injury. *Neural Regeneration Research* 2022; 17(4):812-818. doi: 10.4103/1673-5374.322467.
7. Cherry, J. D., Olschowka, J. A., O'Banion, M. K. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the infamed. *Journal of Neuroinflammation* 2014; 11:98. doi: 10.1186/1742-2094-11-98.
8. Choe, M. C. The Pathophysiology of Concussion. *Current Pain and Headache Reports* 2016; 20(6):42. doi: 10.1007/s11916-016-0573-9.
9. Clark R. S., Bayir H., Chu C. T. et al. Autophagy is increased in mice after traumatic brain injury and is detectable in human brain after trauma and critical illness. *Autophagy* 2008; 4(1):88-90. doi: 10.4161/auto.5173.
10. David K. Wright, Jamie N., Sun M. et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging highlights neurovasculature changes following experimental traumatic brain injury in the rat. *Scientific Reports* 2020; 10(1):21252. doi: 10.1038/s41598-020-77975-2.
11. Du M., Wu C., Yu R. et al. A novel circular RNA, circIgf2bp2, links neural plasticity and anxiety through targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress-induced synapse dysfunction after traumatic brain injury. *Molecular Psychiatry* 2022; doi: 10.1038/s41380-022-01711-7.
12. Feng L., Shi L., Zheng J. et al. Neuroprotective Effects of CGP3466B on Apoptosis Are Modulated by Protein-Lisoaspartate (D-aspartate) O-methyltransferase/Mst1 Pathways after Traumatic Brain Injury in Rats. *Scientific Reports* 2017; 7(1):9201. doi: 10.1038/s41598-017-08196-3.
13. Furman N. T., Gottlieb A., Prabhakara K. S. et al. High-resolution and differential analysis of rat microglial markers in traumatic brain injury: conventional flow cytometric and bioinformatics analysis. *Scientific Reports* 2020; 10(1):11991. doi: 10.1038/s41598-020-68770-0.
14. Furne, C., Ricard J., Ruben C., J. et al. EphrinB3 is an anti-apoptotic ligand that inhibits the dependence receptor functions of EphA4 receptors during adult neurogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009; 1793(2):231-8. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.09.009.
15. Gajavelli S., Sinha V.K., Mazzeo A.T. et al. Evidence to support mitochondrial neuroprotection, in severe traumatic brain injury. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 2015; 47(1-2):133-48. doi: 10.1007/s10863-014-9589-1.
16. Gama Sosa M.A., De Gasperi R., Janssen P.L. et al. Selective vulnerability of the cerebral vasculature to blast injury in a rat model of mild traumatic brain injury. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2: 1–18. doi: 10.1186/2051-5960-2-67.
17. Ge X. T., Lei P., Wang H.C. et al. miR-21 improves the neurological outcome after traumatic brain injury in rats. *Scientific Reports* 2014; 4:6718. doi: 10.1038/srep06718.
18. Gibert B., Mehlen P. Dependence receptors and cancer: addiction to trophic ligands. *Cancer Research* 2015; 75(24):5171-5. doi: 10.1158/0008-5472.
19. Giordano K.R., Denman C.R., Dubisch S P. et al. An update on the rod microglia variant in

- experimental and clinical brain injury and disease 2021; 3(1): fcaa227. doi: 10.1093/braincomms/fcaa227.
19. Gottlieb. A., Toledano – Furman N., Prabhakara S. K. et al. Time dependent analysis of rat microglial surface markers in traumatic brain injury reveals dynamics of distinct cell subpopulations. *Scientific Reports* 2022; 12 (1): 6289. doi: 10.1038/s41598-022-10419-1.
20. Graeber M. B., Streit W. J. Microglia: biology and pathology. *Acta Neuropathol* 2010; 119(1):89-105. doi: 10.1007/s00401-009-0622-0.
21. Gupta D. S., Lipponen A., Paldanius K. M. A., et al. Dynamics of clusterin protein expression in the brain and plasma following experimental traumatic brain injury. *Scientific Reports* 2019; 9(1):20208. doi: 10.1038/s41598-019-56683-6.
22. Harmon J., Gibbs W., Whitaker R. et al. Mitochondrial Disruption Following Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma* 2017; 34(2):487-494. doi: 10.1089/neu.2015.4395.
23. Hernandez A., Donovan, V., Grinberg Y. Y., Obenaus A. et al. Differential detection of impact site versus rotational site injury by magnetic resonance imaging and microglial morphology in an unrestrained mild closed head injury model. *J. Neurochem* 2016. 136 Suppl 1(Suppl Suppl 1): 18-28. doi: 10.1111/jnc.13402.
24. Hoek R. M., Ruuls S.R., Murphy C.A. Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science* 2000; 290(5497):1768-71. doi: 10.1126/science.290.5497.1768.
25. Holloway O.G., Canty A.J., King A.E., Ziebell J.M. Rod microglia and their role in neurological diseases. *Semin Cell Dev Biol* 2019; 94: 96–103. doi: 10.1016/j.semdb.2019.02.005.
- Hong Y., Zheng-Tao Gu, Li Li. SIRT1 plays a neuroprotective role in traumatic brain injury in rats via inhibiting the p38 MAPK pathway. *Acta Pharmacologica Sinica* 2017; 38(2):168-181. doi: 10.1038/aps.2016.130.
26. Hu, X., Leak K. R., Shi Y. et al. Microglial and macrophage polarization-new prospects for brain repair. *Nature Reviews Neurology* 2015; 11(1):56-64. doi: 10.1038/nrneurol.2014.207.
27. Huang Y.N., Yang L.Y., Greig N.H. et al., Neuroprotective effects of pifithrin- $\alpha$  against traumatic brain injury in the striatum through suppression of neuroinflammation, oxidative stress, autophagy, and apoptosis. *Scientific Reports* 2018; 8(1):2368. doi: 10.1038/s41598-018-19654-x.
28. Jassam, Y. N., Izzy, S., Whalen, M. et al. Neuroimmunology of traumatic brain injury: time for a paradigm shif. *Neuron* 2017; 95(6):1246-1265. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.010.
29. Johnson, V. E., Stewart W., Weber T. M. et al. SNTF immunostaining reveals previously undetected axonal pathology in traumatic brain injury. *Acta Neuropathol* 2016; 131(1):115-35. doi: 10.1007/s00401-015-1506-0.
30. Jullienne A., Obenaus A., Ichkova A. et al. Chronic cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience Research* 2016; 94(7):609-22. doi: 10.1002/jnr.23732.
31. Kristensen L.S., Andersen M.S., Stagsted L. et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nature Reviews Genetics* 2019; 20(11):675-691. doi: 10.1038/s41576-019-0158-7.
32. Lambert C., Cisternas P., Inestrosa N.C. Role of Wnt signaling in central nervous system injury. *Molecular Neurobiology* 2016; 53(4):2297-311. doi: 10.1007/s12035-015-9138-x.
33. Li H., Zhou S., Wu L. et al. The role of p38MAPK signal pathway in the neuroprotective mechanism of limb postconditioning against rat cerebral ischemia/reperfusion injury. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 357: 270–5. 357(1-2):270-5. doi: 10.1016/j.jns.2015.08.004.
34. Liu X. W., Ji E. F., He P. et al. Protective effects of the p38 MAPK inhibitor SB203580 on NMDA-induced injury in primary cerebral cortical neurons. *Molecular Aspects of Medicine* 2014; 10(4):1942-8. doi: 10.3892/mmr.2014.2402. Epub 2014 Jul 21.
35. Loane D. J., Kumar, A. Microglia in the TBI brain: The good, the bad, and the dysregulated. *Experimental Neurology* 2016; 275 Pt 3(0 3):316-327. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.08.018.
36. MacAulay N. Molecular mechanisms of brain water transport. *Nature Reviews Neuroscience* 2021; 22(6):326-344. doi: 10.1038/s41583-021-00454-8.
37. Moore C. S., Ase A. R., Kinsara A. et al. P2Y12 expression and function in alternatively activated human microglia. *Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation* 2015; 2(2): e80. doi: 10.1212/NXI.000000000000080.
38. Nelersa C. M., Barreras H., Runko E. et al. High-content analysis of proapoptotic EphA4 dependence receptor functions using small-molecule libraries. *Journal of biomolecular screening* 2012; 17(6):785-95. doi: 10.1177/1087057112440880.
39. Obenaus A., Michelle Ng., Orantes A. M. et al. Traumatic brain injury results in acute rarefaction of the vascular network. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):239. doi: 10.1038/s41598-017-00161-4.
40. Pey P., Pearce R. K., Kalaitzakis M. E. et al. Phenotypic profile of alternative activation marker CD163 is diferent in Alzheimer’s and Parkinson’s disease. *Acta Neuropathologica Communications* 2014; 2:21. doi: 10.1186/2051-5960-2-21.
41. Salehi A., Zhang J.H., Obenaus A. Response of the cerebral vasculature following traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2017; 37(7):2320-2339. doi: 10.1177/0271678X17701460.
42. Salehi A., Jullienne A., Baghchechi M. et al. Up-regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin expression is accompanied with vascular repair after traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2018; 38(2):274-289. doi: 10.1177/0271678X17744124.

43. Tsenkina, Y., Ricard J., Runko E. et al. EphB3 receptors function as dependence receptors to mediate oligodendrocyte cell death following contusive spinal cord injury. *Cell Death Disease* 2015; 6(10): e1922. doi: 10.1038/cddis.2015.262.
44. Veenith T.V., Carter E.L., Geeraerts T. et al. Pathophysiologic mechanisms of cerebral ischemia and diffusion hypoxia in traumatic brain injury. *JAMA Neurology* 2016; 73(5):542-50. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0091.
45. Walker, D. G., Dalsing-Hernandez, J. E., Campbell, N. A., Lue, L. F. Decreased expression of CD200 and CD200 receptor in Alzheimer's disease: a potential mechanism leading to chronic inflammation. *Experimental Neurology* 2009; 215(1):5-19. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.09.003.
- Wang W., Tang L., Li Y., Wang Y. Biochanin A protects against focal cerebral ischemia/reperfusion in rats via inhibition of p38-mediated inflammatory responses. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 348(1-2):121-5. doi: 10.1016/j.jns.2014.11.018.
46. Wilcock D. M. Neuroinflammatory phenotypes and their roles in Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Diseases* 2014; 13(2-3):183-5. doi: 10.1159/000354228.
47. Witcher K. G., Bray C.A., Dziabis J.E. et al. Traumatic brain injury-induced neuronal damage in the somatosensory cortex causes formation of rod-shaped microglia that promote astrogliosis and persistent neuroinflammation. *Glia* 2018; 66(12):2719-2736. doi: 10.1002/glia.23523.
48. Wu C., Du M., Yu R. et al. A novel mechanism linking ferroptosis and endoplasmic reticulum stress via the circPtpn14/miR-351-5p/5- LOX signaling in melatonin-mediated treatment of traumatic brain injury. *Free Radical Biology and Medicine* 2022; 178:271-294. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.
49. Wu J., Li H., He J. et al. Downregulation of microRNA-9-5p promotes synaptic remodeling in the chronic phase after traumatic brain injury. *Cell Death & Disease* 2021;12(1):9. doi: 10.1038/s41419-020-03329-5.)
50. Xie B.S., Wang Y.Q., Lin Y. et al. Circular RNA expression profiles alter significantly after traumatic brain injury in rats. *Journal of Neurotrauma* 2018; 35(14):1659-1666. doi: 10.1089/neu.2017.5468.
51. Xiong A., Li J., Xiong R. et al. Inhibition of HIF-1 $\alpha$ -AQP4 axis ameliorates brain edema and neurological functional deficits in a rat controlled cortical injury CCI model. *Scientific Reports* 2022; 12(1):2701. doi: 10.1038/s41598-022-06773-9.
52. Yang H., Gu Z.T., Li L. et al. SIRT1 plays a neuroprotective role in traumatic brain injury in rats via inhibiting the p38 MAPK pathway. **Acta Pharmacologica Sinica** 2017; 38(2):168-181. doi: 10.1038/aps.2016.130.



## **АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИХ КАЧЕСТВ**

Старикова Е.С., Фоминых С.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Авторы:**

Старикова Екатерина Сергеевна, студентка 404 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Фоминых Стелла Геннадьевна, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент, главный внештатный клинический фармаколог МЗ ОО

### **Автор, ответственный за переписку:**

Старикова Екатерина Сергеевна, студентка 404 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. ekaterinkastarickowa@yandex.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-12-82-93

Одной из самых актуальных проблем в медицине на сегодняшний день является проблема антибиотикорезистентности. Почему эта проблема? Ведь ученые всего мира провозгласили победу над микроорганизмами в 50-60х годах прошлого века? А с 70х годов уже стали появляться сведения об устойчивых штаммах. Все оказалось не так просто. Из-за неконтролируемого и нерационального применения антибиотиков человечество все стремительнее приближается к так называемой «постантибиотической эре». Как остановить это «приближение»? Необходимо четко следовать принципам рациональной антибиотикотерапии.

Для рациональной антибиотикотерапии необходимо определить бактериальную природу заболевания, определить чувствительность микроорганизмов к антибиотику и начать лечение как можно скорее. Для соблюдения этих принципов необходимы быстрые и точные методы идентификации микроорганизмов, ведь именно на основе данных методов подбирается наиболее эффективное противомикробное средство.

Существуют стандартные методы идентификации, к которым относятся диско-диффузный метод и метод серийных разведений. Главный минус этих методов заключается в длительности получения результатов.

Какие же существуют альтернативные методы? Существует множество методов идентификации микроорганизмов, однако не все они пригодны для широкого использования в связи с высокой стоимостью, необходимостью использования дорогостоящего оборудования.

Из всех современных методов в данном обзоре подчеркивается перспективность трех методов: это секвенирование гена 16S рРНК, MALDI-TOF MS и EUCAST RAST. Секвенирование гена 16S рРНК основано на расшифровке участка гена, который у бактерий несет информацию о механизмах устойчивости и особенностях строения. MALDI-TOF MS это десорбционный метод «мягкой» ионизации, обусловленной воздействием импульсами лазерного излучения на матрицу с анализируемым веществом. Метод EUCAST RAST представляет собой ускоренный диско-диффузный метод.

В данном обзоре описаны проблема антибиотикорезистентности, механизмы устойчивости бактерий, а также современные и стандартные методы идентификации бактерий и определения из чувствительности к антибиотикам.

Целью данного обзора являлось сравнение рутинных методов идентификации видовых и качественных свойств микроорганизмов, возбудителей нозокомиальных

инфекций, с современными технологиями микробиологического тестирования как важного этапа решения задачи приоритетного выбора эффективных противомикробных средств.

Итак, главный вопрос данного обзора: смогут ли современные методы вытеснить стандартные методы идентификации микроорганизмов?

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, идентификация микроорганизмов, определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, механизмы устойчивости бактерий.

## TOPICAL ISSUES OF ANTIBIOTIC RESISTANCE: MODERN METHODS OF IDENTIFICATION OF BACTERIAL PATHOGENS AND DETERMINATION OF THEIR QUALITIES

Starikova E.S., Fominykh S.G.

Omsk State Medical University

One of the most urgent problems in medicine today is the problem of antibiotic resistance. Why this problem? After all, scientists around the world proclaimed victory over microorganisms in the 50-60s of the last century? And since the 70s already began to appear information about resistant strains. Everything turned out to be not so simple. Due to uncontrolled and irrational use of antibiotics, mankind is rapidly approaching the so-called "post-antibiotic era". How to stop this "approach"? It is necessary to clearly follow the principles of rational antibiotic therapy.

Rational antibiotic therapy requires identifying the bacterial nature of the disease, determining the sensitivity of the microorganisms to the antibiotic and starting treatment as soon as possible. To comply with these principles, rapid and accurate methods of identification of microorganisms are necessary, because it is on the basis of these methods that the most effective antimicrobial agent is selected.

There are standard methods of identification, which include the disk-diffusion method and the serial dilution method. The main disadvantage of these methods is the length of time it takes to obtain results.

So what are the alternative methods available? There are many methods of microbial identification, but not all of them are suitable for widespread use due to the high cost, the need for expensive equipment.

Of all the current methods, three methods are emphasized in this review: 16S rRNA gene sequencing, MALDI-TOF MS and EUCAST RAST. Sequencing of the 16S rRNA gene is based on decoding the region of the gene, which in bacteria carries information on resistance mechanisms and structure features. MALDI-TOF MS is a desorption method of "soft" ionization caused by exposure of the matrix with the analyzed substance to pulses of laser radiation. The EUCAST RAST method is an accelerated disk-diffusion method.

This review describes the problem of antibiotic resistance, mechanisms of bacterial resistance, as well as modern and standard methods of bacterial identification and antibiotic sensitivity.

The aim of this review was to compare routine methods of identification of species and qualitative properties of microorganisms, causative agents of nosocomial infections, with modern technologies of microbiological testing as an important step in solving the problem of priority selection of effective antimicrobial agents.

So, the main question of this review is: can modern methods displace standard methods of microorganism identification?

Key words: antibiotic resistance, identification of microorganisms, determination of microorganisms sensitivity to antibiotics, mechanisms of bacterial resistance.

## **Проблема антибиотикорезистентности.**

Появление антибиотиков и их применение привело к снижению летальности при тяжело протекающих инфекционных болезнях. В 50-60-е успех первых применений антибиотиков позволил ученым сказать о полной победе человека над микроорганизмами [1]. Однако, с 1970-х годов стали появляться сведения о выделении резистентных штаммов микроорганизмов [5]. Проблема антибиотикорезистентности начала приобретать особую значимость в последние десятилетия. Так, резко возросла смертность при сепсисе, пневмониях, поскольку их возбудители приобрели резистентность к ранее распространенным АМП [10].

На фоне научного прогресса логичным было решение этой проблемы при помощи разработки новых препаратов, обладающих более широким спектром действия и способных преодолевать устойчивость микроорганизмов. Применение антибиотиков с широким спектром действия, конечно привело к победе над многими инфекционными болезнями, однако такая практика быстро привела к формированию большого количества устойчивых штаммов бактерий. А также негативным последствием стал феномен «параллельного ущерба», суть которого состоит в селекции полирезистентных МО среди бактерий, не являвшихся этиологически значимыми [5].

Эта ситуация грозит нам приближением к «постантибиотической эре».

Резистентность организмов обеспечивает ограничение эффективности препаратов. Резистентность микроорганизмов возрастает при многократном и необоснованном применении антибиотиков. Показано, что распространение антибиотикорезистентных возбудителей инфекций находится в прямой зависимости от количества назначаемых

антибиотиков и широты их антимикробного спектра [1].

Также важным фактором развития резистентности является так называемый “вторичный эффект”. Вторичное распространение является следствием того факта, что устойчивые к антибиотикам и чувствительные к ним бактерии могут передаваться от человека к человеку. Таким образом, риск развития инфекции, устойчивой к антибиотикам, у одного человека зависит от его собственного использования антибиотиков, а также от частоты использования антибиотиков среди его контактов [24].

Постоянный эпидемиологический надзор и мониторинг назначения антибиотиков и их потребления могут задержать распространение устойчивых к антибиотикам микроорганизмов. Кроме того, другими потенциальными способами снижения частоты возникновения резистентности является использование комбинаций антибиотиков или разработка альтернативных методов лечения. Поэтому необходимо сконцентрироваться на открытии новых соединений, которые нацелены на бактериальные системы, такие как передача сигнала, регуляторы вирулентности или проницаемость бактериальной мембраны, является неотложной задачей. Большинство альтернативных методов лечения не могут непосредственно убивать бактерии, нарушая процесс бактериального патогенеза, однако ослабленные вирулентностью бактерии могут быть эффективно уничтожены иммунной системой хозяина или антибиотиками [28].

Идеального антибиотика не существует, и как только определены наиболее подходящие виды применения любого нового соединения, важно, чтобы назначение антибиотика было ограничено этими видами применения. Это означает, что определенные “нишевые” антибиотики

должны разрабатываться как класс, отдельный от агентов широкого спектра действия [16]. Также можно добавить, что существуют альтернативные методы, например, создание и применение микроорганизмов, обладающих антагонистической активностью по отношению к патогенам – актуальное и развивающееся научное направление [9]. Идентификация возбудителей инфекционных заболеваний с минимальными затратами времени и сил – одна из основных задач для медицины [4].

### **Механизмы устойчивости микроорганизмов**

Какие же существуют механизмы устойчивости к антибиотикам у микроорганизмов?

Бактериальная устойчивость может быть природной и приобретенной. Природная обусловлена генетическими особенностями данного вида, а приобретенная возникает в результате генетических изменений, которые обеспечивают аномальный фенотип, обладающий резистентностью.

Генетические носители устойчивости – это структурные гены или мобильные элементы. При наличии мобильных элементов устойчивость может передаваться не только между бактериями двух видов, но и между бактериями разных видов. Однако, этот вид генетической устойчивости лучше поддается терапии, так как при отсутствии антибиотика, к которому они имеют чувствительность, мобильный элемент утрачивается.

Если говорить о приобретенной устойчивости, то существует два основных пути селекции резистентных штаммов: нерациональное использование антибактериальных средств и потребление антибиотиков с продуктами питания, произведенными в животноводстве [6].

Молекулярные механизмы подразделяются на три основные механические группы устойчивости: снижение внутриклеточных концентраций антибиотиков,

модификация мишени антибиотика и инактивация антибиотика [23].

Решение проблемы антибиотикорезистентности невозможно без динамического наблюдения за распространением устойчивости в микробной популяции в целом [6].

Появление и распространение невосприимчивых к лекарствам патогенов сильно ограничивают возможности лечения инфекций. Именно поэтому определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам приобретает все большее значение [3].

### **Методы идентификации микроорганизмов и определения антибиотикочувствительности.**

Существует множество методов идентификации бактерий и определения их чувствительности к антибиотикам.

#### **Стандартные методы**

Методы определения чувствительности, основанные на разведении бульоном или агаром, используются для определения минимальной ингибирующей концентрации [26]. AMR – это унаследованная способность микроорганизмов расти при высоких концентрациях антибиотиков. Обычно она определяется количественно путем измерения минимальной ингибирующей концентрации (MIC) конкретного антибиотика, при которой устойчивые бактерии способны размножиться и расти при концентрациях антибиотиков, которые смертельны для других штаммов того же вида [20].

Эти методы считаются эталонными, но являются трудоемкими и сложными.

Существует два широких класса технологий AST (методы определения чувствительности): генотипические и фенотипические, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Наиболее эффективные методы определения чувствительности могут дать результат через несколько часов.

Генотипический AST направлен на определение специфических генов устойчивости, которые могут кодировать ферменты, разрушающие антибиотик

или модифицировать мишень антибиотика. Генотипические тесты не требуют чистой колонии микроорганизмов, поэтому занимает мало времени, а также может быть проведено на первичных образцах.

Минусами генотипических тестов может являться то, что они определяют то, для чего они предназначены (например, ген  $\beta$ -лактамазы) и не идентифицирует то, чего мы не знаем. Также генотипические тесты не определяют уровень пенетрантности. В целом, генотипические тесты наиболее актуальны для определения чувствительности антибиотиков к грамположительным организмам, так как у них небольшое количество элементов резистентности.

К фенотипическим тестам можно отнести быстрое фенотипическое AST на основе микроскопии. Смысл данного теста заключается в определении ингибирования репликации организма антибиотиком, то есть подсчете количества бактериальных клеток с помощью микроскопа. Фундаментальной проблемой для методов AST, основанных на прямой микроскопии, является необходимость увеличения (обычно  $\geq 400\times$ ) [26].

Обычные методы, используемые в настоящее время для идентификации микроорганизмов, основаны на культивировании микроорганизмов и определении их фенотипических характеристик. Однако эти методы трудоемки, требуют много времени (занимают до 3 дней) и часто недостаточны для дифференциации фенотипически сходных видов [14].

Стандартными методами определения чувствительности микроорганизмов к АМП (антимикробные препараты) являются диско-диффузионный и серийных разведений, они были разработаны в 60-х годах прошлого века и не претерпели особых изменений [3].

Диско-диффузионный метод используют для тестирования большинства бактериальных патогенов, в том числе со сложными питательными

потребностями. Этот метод не требует специального оборудования. Точность данного метода зависит от четкого соблюдения стандартной процедуры исследования, от качества дисков с АМП и качества питательных сред, а также необходим постоянный контроль качества.

При использовании некачественных сред и дисков может получиться ложноположительный или ложноотрицательный результат, что будет иметь негативные последствия для пациента [7].

Дисковая диффузия (DD) проста в использовании, дешева и надежна, если выполняется в соответствии с рекомендациями. Метод гибкий и быстро адаптируется к новым противомикробным препаратам. Сегодня многие лаборатории знакомы со стандартизированным методом DD EUCAST.

Необходимость сокращения сроков диагностики побудила EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) разработать метод экспресс-фенотипического тестирования на чувствительность к противомикробным препаратам (RAST), основанный на DD непосредственно из флаконов для посева крови (BC), который может быть выполнен любой лабораторией. Во время разработки во флаконы с BC добавляли клинические изоляты наиболее важных патогенов инфекции кровотока с определенными механизмами устойчивости и без них, а также добавляли разные виды антибиотиков [11].

Метод идентификации EUCAST RAST позволяет быстро определять микроорганизмы непосредственно из положительной культуры крови. Метод дисковой диффузии EUCAST RAST был разработан, чтобы предложить стандартизированный метод прямой AST с конкретными временными промежутками для каждого вида и точным временем считывания (4, 6 и 8 ч), как указано EUCAST.

Метод не сложен для внедрения в стандартные клинические микробиологические лаборатории, но потребует адаптации рабочего процесса. Он дешев в использовании, быстрее, чем другие современные методы, основан на известных и приемлемых материалах, более гибкий, чем любая другая система, и потенциально приведет к значительному сокращению времени получения результатов теста на чувствительность у постели пациента [22].

Метод серийных разведений считается информативным и точным, однако требует коммерческих наборов, тщательного контроля качества питательных сред, строгое соблюдение режимов хранения.

В настоящее время в России используют импортные тест-системы, которые весьма дорогостоящи, что диктует необходимость разработки тест-систем отечественного производителя [2].

#### **Современные методы**

Для идентификации бактерий используют ряд методов молекулярной биологии, такие как секвенирование генов 16S рибосомной РНК, полимеразная цепная реакция и другие родственные методы на основе ПЦР. Эти методы отличаются высокой чувствительностью и воспроизводимостью. Секвенирование гена 16S рРНК считается наиболее точным методом и считается золотым стандартом для идентификации микроорганизмов на видовом уровне. К сожалению, из-за высокой стоимости этого анализа, в рутинной диагностике использовать этот метод невозможно. Кроме того, такие исследования обычно проводятся внешними учреждениями, что приводит к длительному времени ожидания результатов.

Одной из стратегий сокращения времени, необходимого для идентификации микроорганизмов при рутинной диагностике, является использование полуавтоматических и автоматических систем, основанных на биохимических методах, время

ожидания их результатов может составлять до 24 часов, в случаях, когда результат нужен как можно скорее, эти методы не подходят. Альтернативой им могут быть методы масс-спектрометрии, такие как матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (MALDI-TOF MS) или методы электромиграции. Эти методы позволяют выполнять быстрые и четкие анализы микроорганизмов непосредственно из образцов инфицированной жидкости при сохранении низких удельных затрат. Самый современный подход к идентификации бактерий предполагает использование многомерных методов, таких как ионизация электрораспылением ПЦР (ESI), капиллярный электрофорез с ПЦР-микрочипом, ПЦР-капиллярный электрофорез. Такие тесты позволяют получить убедительные результаты за очень короткий промежуток времени и обладают большим потенциалом для дальнейших исследований [14].

#### **• Секвенирование гена 16S рРНК**

Одним из методов молекулярной биологии является секвенирование гена 16S рРНК. Этот метод является наиболее точным для идентификации микроорганизмов. Секвенирование гена 16S рРНК для идентификации бактерий включает ПЦР-амплификацию области гена 16S рРНК, секвенирование и анализ данных последовательности. Разнообразие последовательностей, которое обеспечивает способность различать виды бактерий, варьируется в зависимости от гена 16S рРНК [29].

Частичное или полное целевое секвенирование 16S обычно выполняется в клинической лаборатории с использованием либо обрыва цепи (Сэнгер), либо пиросеквенирующего химического анализа.

Во время процедуры Сэнгера первоначально проводят ПЦР с использованием коротких олигонуклеотидных 16S праймеров для синтеза комплементарных матрице ампликонов, далее проводят вторичное

циклическое секвенирование ампликона.

Смесь фрагментов одноцепочечной ДНК (ssDNA), полученная в результате реакции флуоресцентного циклического секвенирования, электрокинетически загружается в полиакриламид, гелевый капилляр, размещенный в автоматическом генетическом анализаторе, где фрагменты разделяются электрофорезом и последовательно считываются флуорометрическим детектором для получения электроферограммы полученной последовательности ДНК [15].

Будущее развитие методов быстрой очистки после ПЦР и циклического секвенирования с использованием микрочипа должно способствовать идентификации возбудителей бактериальных агентов в течение одного часа, что важно для раннего лечения сепсиса [17].

Пиросеквенирование определяет порядок нуклеотидов в матричной ДНК путем синтеза и обнаружения высвобожденного пирофосфата при включении нуклеотидного основания. Свет, создаваемый этой ферментативной реакцией, регистрируется камерой устройства и анализируется в пирограмме. Интенсивность света, измеренная пиросеквенсором, определяет, есть ли в последовательности несколько оснований подряд. Пиросеквенирование позволяет секвенировать только ДНК длиной от 300 до 500 нуклеотидов, что намного короче, чем у ДНК, полученной методом Сэнгера.

#### • MALDI-TOF MS

MALDI-TOF MS недавно в значительной степени вытеснила рутинные фенотипические тесты в качестве рутинного метода идентификации, используемого для идентификации патогенов, и произвела революцию в способности лабораторий клинической микробиологии быстро идентифицировать гораздо более

широкое разнообразие микроорганизмов [15].

MALDI-TOF MS широко используется в качестве простого, быстрого и надежного метода идентификации микроорганизмов. Идентификация микроорганизмов достигается путем поиска в базах данных, содержащих MS-спектры пептидов и белков, выделенных из микроорганизмов, с использованием алгоритмов подсчета очков для сопоставления анализируемых спектров с эталонными спектрами. О типировании микробов с помощью MS впервые сообщили Drucker (1993) и Fenselau (1993), которые идентифицировали микробы на основе анализа их клеточных липидных составляющих; с тех пор микробное типирование эволюционировало, чтобы позволить идентифицировать бактерии на видовом уровне на основе их белковых профилей, которые получены путем прямого анализа экстрактов цельноклеточных белков.

Метод MALDI-TOF MS для идентификации микробов произвел революцию в клинической лабораторной практике; он требует меньше времени выполнения работ и более низких объемы образцов, имеет меньшие затраты и обеспечивает более высокую селективность идентификации, чем классические лабораторные процедуры идентификации микроорганизмов [21].

Что касается времени получения результатов и экономической эффективности, в то время как идентификация MALDI-TOF MS выполняется за считанные минуты и стоит несколько долларов США, секвенирование гена 16S рРНК требует много времени как с точки зрения реагентов, так и технических специалистов. С учетом расходных материалов, заработной платы и износа оборудования идентификация 16S рРНК, выполняемая в нашей лаборатории, обычно стоит около 100 долларов США и доступна в течение 48 часов.

MALDI-TOF MS потенциально может уменьшить потребность в методах

молекулярной идентификации, таких как секвенирование гена 16S рРНК, и может заменить эти трудоемкие и дорогостоящие методы для большинства трудно идентифицируемых изолятов в лаборатории клинической микробиологии [13].

- **SERS**

Спектроскопия комбинационного рассеяния света с поверхностным усилением (SERS) – метод идентификации чувствительности антибиотиков к микроорганизмам.

SERS представляет собой аналитический метод, используемый для характеристики химического и биохимического состава образца. SERS основан на спектроскопии комбинационного рассеяния света, которая использует рассеяние света, возникающее при воздействии лазера на образец, для получения спектра, содержащего отчетливые пики, которые указывают на присутствие определенных химических соединений или биохимических явлений. Рамановские сигналы, как правило, довольно слабые, и для усиления интенсивности сигнала можно использовать металлические подложки, такие как шероховатые поверхности или наночастицы.

Анализ SERS часто проводится с использованием дорогостоящего настольного лабораторного оборудования, такого как рамановские микроскопы, которые не идеальны для практического применения и транспортировки в разные места [19].

- **ВЭЖХ**

Что касается методов высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), то эти методы требуют очень много времени с точки зрения подготовки образца и хроматографического разделения. Существует оптимизированный метод получения пептидогликана грамотрицательных бактерий и его последующего анализа с помощью сверхэффективной жидкостной хроматографии (UPLC). Использование UPLC в анализе

пептидогликанов обеспечивает значительное сокращение объема пробы и необходимого времени, а также, кроме того, позволяет проводить встроенную масс-спектрометрию (MS) муропептидов, разрешенных UPLC, что облегчает их идентификацию. Этот метод улучшает возможности по проведению высокопроизводительного анализа для лучшего понимания биологии клеточной стенки [12].

Если углубиться в диагностику туберкулеза, то сегодня вместо традиционных трудоемких процессов предлагается ВЭЖХ-анализ миколовых кислот для идентификации видов. Изолят, полученный в культуре, может быть проанализирован в течение нескольких часов с помощью ВЭЖХ, по сравнению с неделями или дольше для обычных методов. Но пригодность метода должна быть рассмотрена до включения в лабораторию. Метод ВЭЖХ считается передовым по сравнению с другими лабораторными методами, и для этого необходим специальный, высококвалифицированный персонал. Измерительные приборы стоят дорого по сравнению с традиционными методами. Использование постоянно контролируемых систем культивирования микобактерий на жидкой основе привело к сокращению времени обнаружения положительных культур. Методы молекулярного анализа не требуют стандартизированных условий роста, однако часто требуют больше практического времени для обработки образца. Для ВЭЖХ требуется больше жизнеспособных клеток, чем для молекулярных методов. Молекулярные методы обладают большей чувствительностью к обнаружению, чем метод ВЭЖХ. Как ВЭЖХ, так и автоматизированные методы секвенирования требуют дорогостоящего и сложного оборудования. Хотя оборудование для автоматического секвенирования такое же дорогое, как и хроматографические приборы, один образец может быть обработан примерно



за 15 минут с помощью ВЭЖХ, но автоматическое секвенирование занимает часы.

Это исследование показало, что ВЭЖХ является полезным, быстрым, надежным и практичным методом диагностики и последующего правильного лечения [27].

- **ПЦР**

Для идентификации микроорганизмов используется целый комплекс молекулярно-генетических методов. Молекулярно-генетические методы отличаются длительностью, требуют для анализа чистой культуры микроорганизмов и выполняются высококвалифицированным персоналом на современном дорогостоящем оборудовании.

Выявленные особенности патогенности бактерий используются для разработки простых в применении наборов реагентов, основанных на амплификации определенного фрагмента ДНК бактерии. Такие методы позволяют получить информацию, достаточную для идентификации патогенных бактерий в пробе без особых затрат и сложных исследований. С 90-х годов прошлого века и до настоящего времени методом амплификации ДНК является полимеразная цепная реакция. Она основана на прямом выявлении нуклеотидных последовательностей микроорганизмов, не требует чистой микробной культуры, позволяет выделить фенотипически измененные формы микроорганизмов. По сути, метод ПЦР с некоторыми отступлениями имитирует естественный процесс копирования ДНК в клетке. Кардинальным отличием является ограниченное копирование, то есть копируется не вся ДНК бактерии, а только ее определенная часть, это достигается путем выбора и искусственного синтеза коротких участков ДНК – праймеров. Еще одним отличием является многократное копирование одного участка ДНК в ходе реакции, что обеспечивается использованием фермента Taq-

полимеразы и быстрой сменой температуры реакционной смеси.

Итогом ПЦР является увеличение количества вновь синтезированных нитей ДНК. Результаты ПЦР регистрируются с помощью метода электрофореза в агарном геле. В специальные лунки геля вносят реакционную смесь после проведения реакции, короткие цепи вновь синтезированных ДНК при электрофорезе отделяются от исходных. Также для идентификации короткоцепочечных ДНК используют флуорисцирующие вещества. Для повышения точности и информативности ПЦР могут использоваться модификации этого метода [4].

- **ПЦР/ESI-MS**

ПЦР/электрораспылительная ионизационно-масс-спектрометрия (ПЦР/ESI-MS) - это технология, которая сочетает амплификацию нуклеиновых кислот с использованием нескольких ПЦР-анализов широкого спектра и специфических методов с электрораспылительной ионизационно-масс-спектрометрическим детектированием и точным измерением массы амплифицированной ДНК для каждой из реакций ПЦР; точное измерение массы позволяет определить состав амплифицированной ДНК. В конечном счете информация из нескольких анализов ПЦР рассматривается вместе, определяется конечный результат, например, обнаружение одного или нескольких микроорганизмов, а также выбранных генов устойчивости [25].

- **Серологические методы**

Несмотря на развитие технологий серологических анализов, серология редко используется в качестве единственного диагностического инструмента. Только для некоторых бактериальных инфекций, таких как сифилис и диссеминированные проявления болезни Лайма, серологические анализы все еще

используются в качестве основного теста для установления диагноза [30].

Известен способ биохимической идентификации бактерий, то есть изучение способности углеводов сбраживать углеводы и разлагать белковые продукты. Для обнаружения биохимических свойств бактерий пользуются их посевом на дифференциально-диагностических средах, содержащих вещества, в отношении которых микробы могут проявлять ферментативную активность. У этого метода есть ряд недостатков: длительное проведение исследования, высокая стоимость материалов, используемых при исследовании, большая трудоемкость.

Также существует серологический способ идентификации бактерий. Его проводят с чистой культурой и диагностическими сыворотками в реакциях агглютинации, преципитации. Недостатками этого метода являются необходимость в большом количестве диагностических сывороток различных серологических вариантов, а также недоступность данного метода для идентификации стафилококка из-за обилия его серовариантов.

Еще одним методом является метод фагоидентификации бактерий. Данный метод основан на способности изучаемого микроба лизироваться определенным видом фага. Недостатками данного метода являются

необходимость содержания музея фагов, высокая стоимость, большая длительность исследования [8].

Невозможно идентифицировать антибиотикочувствительность внутриклеточных бактерий стандартным диско-диффузным методом. Основными методами диагностики микоплазменных инфекций являются серологические тесты, такие как иммуноферментный анализ, быстрая агглютинация пластинок, или специфические ПЦР-тесты [18].

### **Заключение**

Существуют стандартные методы идентификации бактерий, которые существуют с 60-х годов прошлого века и не претерпели особых изменений. Диско-диффузный метод очень гибкий, его легко приспособить к новым методам бактерий, однако его главный минус – время ожидания результата. Также в данном методе необходим четкий контроль оборудования, так как от качеств используемых материалов зависит результат исследования. Метод серийных разведений требует совершенствования тест систем, в России используются импортные системы.

Наиболее перспективным методом идентификации бактерий на сегодняшний день является MALDI-TOF MS, которая занимает малое количество времени и не требует больших затрат.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Antibiotic and antibiotic resistance. Laboratory control of antibiotic therapy: built-in remedy / E. V. Naumkina, E. V. Matushhenko, N. A. Rogatyh; Omsk Generally Accepted Medical University, 2020. (Антибиотики и антибиотикорезистентность. Лабораторный контроль антибиотикотерапии: учебное пособие / Е. В. Наумкина, Е. В. Матущенко, Н. А. Рогатых; Омский государственный медицинский университет, 2020.)
2. Approbation of the domestic kit "MPK-MICRO", designed to determine the antibiotic sensitivity of microorganisms by the method of serial micro-dilutions Samoylova A.A., Kraeva L.A., Likhachev I.V., Rogacheva E.V., Verbov V.N., Mikhailov N.V., Zueva E.V. FBUN "Research

Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur" Rospotrebnadzor, St. Petersburg, Russia. (Апробация отечественного набора «МПК-МИКРО», предназначенного для определения антибиотикочувствительности микроорганизмов методом серийных микроразведений. Самойлова А.А., Краева Л.А., Лихачев И.В., Рогачева Е.В., Вербов В.Н., Михайлов Н.В., Зуева Е.В. ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия.)

3. Determination of antibiotic sensitivity of Streptococcus equi strains / M. K. Sarmykova, N. N. Zinina, B. A. Espembetov [et al.] // Eurasian Scientific Association. – 2021. – № 10-2(80). – Pp. 154-159. – EDN САНХВА. (Определение

антибиотикочувствительности штаммов *Streptococcus equi* / М. К. Сармыкова, Н. Н. Зинина, Б. А. Еспембетов [и др.] // Евразийское Научное Объединение. – 2021. – № 10-2(80). – С. 154-159. – EDN САНХВА.)

4. Kibirev, Ya.A. Modern molecular genetic methods of identification of pathogens of infectious diseases of bacterial nature / Ya. A. Kibirev, S. G. Isupov, D. A. Chukhlantsev // *Military Medical Journal*. - 2014. - Vol. 335. - No. 10. - pp. 50-54. – EDN SXETWX. (Кибирев, Я. А. Современные молекулярно-генетические методы идентификации возбудителей инфекционных заболеваний бактериальной природы / Я. А. Кибирев, С. Г. Исупов, Д. А. Чухланцев // *Военно-медицинский журнал*. – 2014. – Т. 335. – № 10. – С. 50-54. – EDN SXETWX.)

5. Kozlov, R. S. To stop the growth rate of antibiotic resistance of microorganisms today - to give a chance for the survival of mankind tomorrow / R. S. Kozlov, A.V. Golub // *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. – 2019. – Vol. 21. – No. 4. – pp. 310-3. – DOI 10.36488/cmac.2019.4.310-315. – EDN SBVGEW. (Козлов, Р. С. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня - дать шанс на выживание человечества завтра / Р. С. Козлов, А. В. Голуб // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2019. – Т. 21. – № 4. – С. 310-3. – DOI 10.36488/cmac.2019.4.310-315. – EDN SBVGEW.)

6. Molecular and cellular mechanisms of bacterial antibiotic resistance and ways to overcome it (literature review) / S.V. Skal'skij, A.I. Pilipenko, I.S. Jurgel' et al. // Actual problems of biochemistry of pathological processes: Dedicated. To the 80th anniversary of prof. K. N. Gruzdevoj. - Omsk, 2002. - pp. 162-166. - (Adj. to the journal. "Omsk Scientific Bulletin"; Issue 21, Dec.). - Bibliogr.: p. 166. (Молекулярные и клеточные механизмы бактериальной антибиотикорезистентности и пути ее преодоления (обзор литературы) / С.В. Скальский, А.И. Пилипенко, И.С. Юргель и др // *Актуальные проблемы биохимии патологических процессов: Посвящ. 80-летию проф. К.Н. Груздевой*. - Омск, 2002. - С. 162-166. - (Прил. к журн. "Омский научный вестник" ; Вып. 21, дек. ). - Библиогр.: с. 166 (7 назв.).)

7. Patent No. 2087537 C1 Russian Federation, IPC C12Q 1/04. Method of identification of bacteria : No. 94017331/13 : application No. 10.05.1994 : publ. 20.08.1997 / S. D. Kolpakova, A. I. Kolpakov. – EDN LALVFR. (Патент № 2087537 C1 Российская Федерация, МПК C12Q 1/04. Способ идентификации бактерий : № 94017331/13 : заявл. 10.05.1994 : опубл. 20.08.1997 / С. Д. Колпакова, А. И. Колпаков. – EDN LALVFR.)

8. Shepelin, A. P. Modern requirements for the determination of antibiotic sensitivity of microorganisms by the disco-diffusion method / A. P. Shepelin, L. V. Domotenko // *Handbook of the head of the CDL*. – 2019. – No. 9. – pp. 20-32. – EDN КХАННҚ. (Шепелин, А. П. Современные

требования к определению антибиотикочувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом / А. П. Шепелин, Л. В. Домотенко // *Справочник заведующего КДЛ*. – 2019. – № 9. – С. 20-32. – EDN КХАННҚ.)

9. Terleckij, V. P Molecular genetic methods of identification and certification of antagonist bacteria / Terleckij, V. P // *Protection and quarantine of plants*. – 2019. – No. 1. – pp. 10-11. – EDN YUBLKH. (Терлецкий, В. П. Молекулярно-генетические методы идентификации и паспортизации бактерий-антагонистов / В. П. Терлецкий // *Защита и карантин растений*. – 2019. – № 1. – С. 10-11. – EDN YUBLKH.)

10. Zemko, V. Ju. Monitoring of antibiotic resistance of microorganisms in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital /V. Ju. Zemko, V. K. Okulich, A. M. Dzjadz'ko// *Transplantology*. – 2018. – Vol. 10. – No. 4. – pp. 284-297. – DOI 10.23873/2074-0506-2018-10-4-284-297. – EDN YQPAZF. (Земко, В. Ю. Мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара / В. Ю. Земко, В. К. Окулич, А. М. Дзядзько // *Трансплантология*. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 284-297. – DOI 10.23873/2074-0506-2018-10-4-284-297. – EDN YQPAZF.)

11. Åkerlund, Anna et al. "EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) in blood cultures: validation in 55 European laboratories." *The Journal of antimicrobial chemotherapy* vol. 75,11 (2020): 3230-3238. doi:10.1093/jac/dkaa333

12. Alvarez, Laura et al. "Analysis of Gram-negative Bacteria Peptidoglycan by Ultra-performance Liquid Chromatography." *Bio-protocol* vol. 10,19 e3780. 5 Oct. 2020, doi:10.21769/BioProtoc.3780

13. Bizzini, A et al. "Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry as an alternative to 16S rRNA gene sequencing for identification of difficult-to-identify bacterial strains." *Journal of clinical microbiology* vol. 49,2 (2011): 693-6. doi:10.1128/JCM.01463-10

14. Buszewski, Bogusław et al. "Identification of Microorganisms by Modern Analytical Techniques." *Journal of AOAC International* vol. 100,6 (2017): 1607-1623. doi:10.5740/jaoacint.17-0207

15. Church, Deirdre L et al. "Performance and Application of 16S rRNA Gene Cycle Sequencing for Routine Identification of Bacteria in the Clinical Microbiology Laboratory." *Clinical microbiology reviews* vol. 33,4 e00053-19. 9 Sep. 2020, doi:10.1128/CMR.00053-19

16. Davies, Julian, and Dorothy Davies. "Origins and evolution of antibiotic resistance." *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR* vol. 74,3 (2010): 417-33. doi:10.1128/MMBR.00016-10

17. Furutani, Shunsuke et al. "Rapid DNA Sequencing Technology Based on the Sanger Method

- for Bacterial Identification.” *Sensors* (Basel, Switzerland) vol. 22,6 2130. 9 Mar. 2022, doi:10.3390/s22062130)
18. Gautier-Bouchardon, Anne V. “Antimicrobial Resistance in *Mycoplasma* spp.” *Microbiology spectrum* vol. 6,4 (2018): 10.1128/microbiolspec.ARBA-0030-2018. doi:10.1128/microbiolspec.ARBA-0030-2018
19. Gukovsky, Joshua K. and Lily He. “Development of a portable CERS method for testing the sensitivity of foodborne bacteria to antibiotics.” *Journal of Microbiological Methods* volume 198 (2022):106496. doi: 10.1016/j.mimet.2022.106496
20. Huemer, Markus et al. “Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives.” *EMBO reports* vol. 21,12 (2020): e51034. doi:10.15252/embr.202051034
21. Jang, Kyoung-Soon, and Young Hwan Kim. “Rapid and robust MALDI-TOF MS techniques for microbial identification: a brief overview of their diverse applications.” *Journal of microbiology (Seoul, Korea)* vol. 56,4 (2018): 209-216. doi:10.1007/s12275-018-7457-0
22. Johnson, Emma, et al. “EUCAST disk rapid diffusion method for antimicrobial sensitivity testing directly from vials with positive blood culture.” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 75.4 (2020):968-978. doi: 10.1093 / jac / dkz548
23. Liu, Haibing et al. “Application of mNGS in the Etiological Analysis of Lower Respiratory Tract Infections and the Prediction of Drug Resistance.” *Microbiology spectrum* vol. 10,1 (2022): e0250221. doi:10.1128/spectrum.02502-21
24. Olesen, Scott W. et al. “The role of 'secondary spread' in antibiotic resistance.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, volume 117.46 (2020):29063-29068. doi: 10.1073/pnas.2013694117
25. Özenci, Volkan et al. “Demise of Polymerase Chain Reaction/Electrospray Ionization-Mass Spectrometry as an Infectious Diseases Diagnostic Tool.” *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 66,3 (2018): 452-455. doi:10.1093/cid/cix743
26. Smith, Kenneth P, and James E Kirby. “Rapid Susceptibility Testing Methods.” *Clinics in laboratory medicine* vol. 39,3 (2019): 333-344. doi:10.1016/j.cll.2019.04.001
27. Toka Özer, Türkan et al. “Determination of antibiotic resistance and high-performance liquid chromatography profiles for *Mycobacterium* species.” *Journal of clinical laboratory analysis* vol. 32,7 (2018): e22459. doi:10.1002/jcla.22459
28. Wang, Chih-Hung et al. “Defeating Antibiotic-Resistant Bacteria: Exploring Alternative Therapies for a Post-Antibiotic Era.” *International journal of molecular sciences* vol. 21,3 1061. 5 Feb. 2020, doi:10.3390/ijms21031061
29. Watts, J.S. et al. “16S rRNA gene sequencing on a desktop sequencer: precision for identification of clinically important bacteria”. *Journal of Applied Microbiology* volume 123,6 (2017):1584-1596. doi: 10.1111 / jam.13590
30. Yusuf, Erlangga, and Franz Allerberger. “Infectious disease serology in 2021.” *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 27,9 (2021): 1204-1206. doi:10.1016/j.cmi.2021.06.020

## РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ХОРИОРЕТИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Стороженко А.А. Матненко Т.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы:

Стороженко Анастасия Алексеевна, ординатор 1 года обучения по специальности "Акушерство и гинекология" кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО "ОмГМУ" Минздрава России  
Матненко Татьяна Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0859-5435, SPIN – код: 1864-6743

Автор, ответственный за переписку:

Стороженко Анастасия Алексеевна, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина 12, [storozhenko-nastya@mail.ru](mailto:storozhenko-nastya@mail.ru)

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-12-94-103

Преэклампсия остается серьезной проблемой акушерской практики, прогнозируется рост тяжелых форм этого осложнения беременности в будущем, что определяет научный интерес специалистов в поиске новых маркеров преэклампсии для предупреждения прогрессирования преэклампсии и материнской смертности. Глазное дно – область, где можно наблюдать сосуды в реальном режиме времени, кроме того, строение сетчатки предрасполагает к развитию отеков, вплоть до отслойки сетчатки при тяжелой преэклампсии. За последнее десятилетие появилась новая диагностическая аппаратура, для исследования хориоретинальных изменений на этапе доклинических проявлений. С целью изучения ранних и поздних осложнений преэклампсии со стороны сетчатки и сосудистой оболочки глаза были проанализированы отечественные и зарубежные научные источники, опубликованные за последние пять лет. По мнению ряда авторов изменения органа зрения разной степени выраженности при преэклампсии встречается в 100% случаев. Установлено, что ключевая роль в патогенезе сосудистых расстройств при преэклампсии принадлежит эндотелиальной дисфункции. Преэклампсию могут сопровождать геморрагические и ишемические инфаркты сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, штопоробразная извитость артериол на периферии сетчатки, отслойка сетчатки, отек диска зрительного нерва, режее кровоизлияния в стекловидное тело, поражения зрительного нерва, конъюнктивы глаза и коры головного мозга в области зрительных центров, которые могут разрешаться на фоне проводимой терапии при улучшении общего состояния пациентки. Однако у части женщин эндотелиальная дисфункция может сохраняться долгие годы, наиболее частыми поздними осложнениями преэклампсии являются отслойка сетчатки и диабетическая ретинопатия. Наряду с традиционными методами офтальмоскопии глазного дна для диагностики хориоретинальных осложнений могут быть использованы ОКТ для определения серозной отслойки сетчатки, субретинальных депозитов и других патологий сосудов сосудистой оболочки, УЗДГ центральной артерии сетчатки, задних коротких цилиарных артерий, глазничной артерии для диагностики офтальмологических осложнений преэклампсии. В результате анализа научных данных сделаны выводы о связи преэклампсии с развитием определенных ранних и отдаленных хориоретинальных осложнений. Поиск новых, более ранних изменений на глазном дне может послужить ранней диагностике преэклампсии, предупреждению тяжелых осложнений беременности.

**Ключевые слова:** акушерство, офтальмология, преэклампсия, ретинопатия, хориоидеопатия.

EARLY AND LATE CHORIORETINAL COMPLICATIONS OF PREECLAMPSIA

Storozhenko A.A. Matnenko T.Yu.

Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Omsk State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation.

Preeclampsia remains a serious problem of obstetric practice, the growth of severe forms of this complication of pregnancy is predicted in the future, which determines the scientific interest of specialists in the search for new markers of preeclampsia to prevent the progression of preeclampsia and maternal mortality. The ocular fundus is an area where vessels can be observed in real time, in addition, the structure of the retina predisposes to the development of edema, up to retinal detachment in severe preeclampsia. In the last decade, new diagnostic equipment has become available to study chorioretinal changes at the stage of preclinical manifestations. In order to study early and late complications of preeclampsia from the retina and vasculature, we analyzed domestic and foreign scientific sources published in the last five years. According to a number of authors, changes in the visual organ of varying degrees of severity in preeclampsia occur in 100% of cases. It is established that the key role in the pathogenesis of vascular disorders in preeclampsia belongs to endothelial dysfunction. Preeclampsia may be accompanied by hemorrhagic and ischemic retinal infarcts, retinal pigment epithelium detachment, corkscrew-shaped tortuosity of arterioles in the periphery of the retina, retinal detachment, optic disc edema, less frequently vitreous hemorrhages, lesions of the optic nerve, conjunctiva and cerebral cortex in the area of visual centers, which may resolve against the background of therapy when the patient's general condition improves. However, in some women endothelial dysfunction may persist for many years, the most frequent late complications of preeclampsia are retinal detachment and diabetic retinopathy. Along with traditional methods of ophthalmoscopy of the eye fundus for diagnostics of chorioretinal complications OCT for determination of serous retinal detachment, subretinal deposits and other pathologies of the vasculature, USDG of the central retinal artery, posterior short ciliary arteries, ocular artery for diagnostics of ophthalmologic complications of preeclampsia can be used. As a result of the analysis of scientific data, conclusions are drawn about the association of preeclampsia with the development of certain early and distant chorioretinal complications. The search for new, earlier changes on the ocular fundus may serve for early diagnosis of preeclampsia, prevention of severe complications of pregnancy.

Key words: obstetrics, ophthalmology, preeclampsia, retinopathy, chorioideopathy.

## Введение

Беременность является физиологическим процессом, ее течение может быть сопряжено с развитием патологических сдвигов в работе систем органов. За последние десятилетия изучение патологии беременности приобрело высокую актуальность, что связано с повышением показателя заболеваемости по данной группе акушерских патологий, а также с расширением доступности лабораторно-инструментальных методов диагностики. Одной из наиболее распространенных патологий беременности как причин материнской смертности и развития перинатальной патологии является преэклампсия. В группе причин

материнской смертности преэклампсия составляет от 12 % до 30 % случаев, наибольшие показатели при этом фиксируются в развивающихся странах. Несмотря на относительное снижение распространенности преэклампсии в последние годы, растет число случаев среднетяжелых и тяжелых форм этой патологии; согласно прогнозам с использованием статических методов к 2025 году число случаев преэклампсии тяжелой степени может вырасти на 29 % по сравнению с текущим годом [5]. Развитие преэклампсии нарушает не только взаимодействие матери и плода; оно приводит к формированию комплекса патологических изменений во всех системах материнского организма, что обуславливает необходимость

длительного динамического наблюдения за пациентками после родоразрешения. Цель – изучить характер осложнений преэклампсии со стороны органа зрения по данным литературы.

### **Клиническая характеристика преэклампсии**

Преэклампсия — это осложнение беременности, характеризующееся следующими проявлениями:

- Повышение артериального давления до показателей выше 140/90 мм рт.ст. при минимум двукратном измерении с интервалом в шесть-восемь часов. Артериальная гипертензия становится диагностическим критерием преэклампсии, если в ходе обследования были исключены все другие возможные причины развития гипертензии, кроме беременности;
- Значительная протеинурия с выделением с мочой более 300 мг белка за сутки [17].

Преэклампсия возникает в сроки после 20 недель гестации в 5-10 % всех случаев беременности. При возникновении симптомов преэклампсии в срок до 34 недель гестации патология считается ранней, после 34 недель — поздней [1].

Преэклампсия является тяжелым, жизнеугрожающим осложнением беременности. Наиболее значимыми факторами риска развития преэклампсии являются возраст матери старше 40 лет, ожирение, предшествующая беременности артериальная гипертензия, заболевания почек, сахарный диабет, искусственное оплодотворение, системная красная волчанка, многоплодная беременность и перенесенная преэклампсия в анамнезе [12].

Развитие гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии опасно своими печеночными, почечными, гематологическими, неврологическими и сосудистыми осложнениями. Следствием развития преэклампсии является полиорганная недостаточность с развитием таких симптомов, как

головная боль, нарушения зрения, отек легких, тромбоцитопения, нарушение функции печени и почек. Вследствие потери белка с мочой и гипопроteinемии преэклампсия сопровождается появлением отеков, от сегментарных в области нижних конечностей до анасарки. Еще одним клинически значимым состоянием, сопровождающим развитие преэклампсии, является HELLP-синдром — сочетание гемолиза, повышения активности печеночных трансаминаз и тромбоцитопении. Преэклампсия, осложненная тонико-клоническими судорогами, носит название эклампсии [12, 22, 23].

### **Эндотелиальная дисфункция как фактор развития сосудистых осложнений при преэклампсии**

Последствия перенесенной преэклампсии со стороны матери обусловлены прежде всего сосудистыми реакциями на нестабильность артериального давления, которые в виде сосудистых катастроф могут находить свое отражение в функционировании всех систем органов. Патогенез сосудистых расстройств при преэклампсии тесно связан с формированием эндотелиальной дисфункции. Предполагается, что преэклампсия развивается в результате нарушений инвазии цитотрофобласта, что приводит к распространенной эндотелиальной дисфункции в организме матери. Эндотелиальная дисфункция по современным представлениям является следствием разобщения процессов выработки вазоконстрикторов и вазодилататоров, антипролиферативных и пролиферативных сосудистых факторов, ангиопротекторов и протромботических компонентов [6].

При развитии преэклампсии эндотелиальная дисфункция характеризуется повышением активности таких антиангиогенных факторов, как растворимые тирозинкиназы, эндотелиальный фактор роста и эндоглин. Они образуются в

плаценте и попадают в системный кровоток материнского организма, влияя на снижение вазодилатирующей активности сигнального пути оксида азота. За счет спазмирования мелких сосудов, развития тромбоза и в итоге — ишемии органов и тканей реализуется ключевая роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сосудистых расстройств при преэклампсии [1].

Эндотелиальная дисфункция оказывает значительное влияние на функционирование всех систем органов беременной женщины. При этом после родоразрешения, а значит, и купирования преэклампсии молекулярные признаки эндотелиальной дисфункции могут сохраняться в течение последующих 15-25 лет. Возможность развития ранних и отдаленных сосудистых осложнений преэклампсии в равной степени высока для любой системы органов, в том числе и для органа зрения. По данным обзора Z.Z.Nagy, офтальмологические симптомы после перенесенной преэклампсии обнаруживаются у пациенток в одной трети случаев [27].

### **Патофизиология хориоретинальных осложнений преэклампсии**

Говоря о патологии органа зрения при преэклампсии, необходимо отметить, что определенные изменения в строении глаза являются физиологичными для беременных. Так, в результате гормональных перестроек в первом триместре беременности отмечается умеренное утолщение тканей как переднего, так и заднего сегмента глаза. Подобные перестройки могут приводить к развитию миопии с изменением остроты зрения не более, чем в одну диоптрию. Возникающее при этом помутнение зрения зачастую тяжело дифференцировать от осложнений преэклампсии без использования специальных методов исследования глазного дна [10].

Офтальмологические осложнения преэклампсии могут развиваться как *de novo*, так и на уже присутствующем

коморбидном фоне, усугубляясь при развитии гестационной артериальной гипертензии. Кроме того, к нарушениям зрения может приводить использование препаратов патогенетической терапии преэклампсии (например, сульфата магния, бензодиазепинов и фентоина) [10]. На молекулярном уровне с развитием преэклампсии тесно связана активность AT<sub>1</sub>-AA. Исследование Fang Liu et al. демонстрирует, что при моделировании преэклампсии *in vivo* AT<sub>1</sub>-AA индуцируют апоптоз клеток сетчатки за счет выброса активных форм кислорода и каспаз [11].

Для упрощения понимания основ патогенеза хориоретинопатии при преэклампсии механизмы патологических сдвигов можно определить в виде следующих основных компонентов.

**Вазоконстрикция и деформация артериол.** Характерным следствием развития преэклампсии становится сужение и деформация артериол тканей заднего сегмента глаза с их скручиванием в виде штопора [27]. Согласно отчету P. Soma-Pillay et al. у женщин с нормальным артериальным давлением на ранних сроках беременности сосуды сетчатки не имеют патологических изменений, тогда как в группе женщин с гестационной артериальной гипертензией сосуды сетчатки подвергаются деформации уже на ранних сроках беременности. Повышение артериального давления на каждые 10 мм рт. ст. у беременных женщин, согласно данному отчету, сопровождается снижением калибра ретинальных артериол на 1,9 нм [21].

Часто при изучении механизмов развития сосудистых осложнений при преэклампсии проводится сравнение с осложнениями злокачественной гипертензии. В обоих этих случаях в патологический процесс в первую очередь вовлекаются сосудистая оболочка глаза, сетчатка и зрительный нерв; основное отличие состоит в обратимости патологических сдвигов при преэклампсии. Гистопатологические



образцы от пациентов со злокачественной гипертензией демонстрируют наличие фибриноидного некроза артериол сосудистой оболочки; аналогичные изменения характерны и для образцов от пациенток с преэклампсией [8, 10].

**Ишемические поражения.** Снижение скорости кровотока в спазмированных артериолах ведет к ишемии и последующему повреждению сетчатки, сосудистой оболочки глаза, пигментного эпителия. В сочетании с физиологической гестационной гиперкоагуляцией, вазоконстрикция и тромбоз мелких сосудов предрасполагают к возникновению у беременных геморрагических и ишемических инфарктов сетчатки с частотой в три раза выше, чем у небеременных женщин аналогичного возраста. Xinyi He et al. описывают кровоизлияния в сетчатку как «языки пламени» из-за их характерной формы и указывают, что геморрагические и ишемические хориоретинальные поражения той или иной степени выраженности отмечаются в 100 % случаев преэклампсии [25].

**Набухание и отек.** Периферическая вазоконстрикция, возникающая при системной гипертензии, приводит к экстравазации жидкой части крови во внеклеточное пространство с развитием отеков. При экстравазации в периферических отделах сетчатки формируется диффузный макулярный отек, а в центральной зоне могут формироваться скопления экссудата, напоминающие «комочки ваты», а также отложения липопротеидов, которые принято называть твердыми экссудатами [3].

Следует отметить, что аналогичные патофизиологические изменения, протекающие не в заднем сегменте глаза, а в структурах головного мозга, также могут приводить к формированию нарушений зрения. Так, формирование вазогенных отеков в структурах задней черепной ямки неразрывно связано с синдромом задней обратимой

энцефалопатии — нейротоксическим состоянием, возникающим в ответ на истощение механизмов компенсации резких перепадов артериального давления в сосудах головного мозга. Синдром задней обратимой энцефалопатии может вовлекать и черепные нервы, и кору головного мозга, и поэтому является причиной развития слепоты при преэклампсии примерно в одной трети случаев [7]. В меньшем числе исследований причин развития слепоты при преэклампсии, по данным обзора Z.Z.Nagy, продемонстрирована роль развития ишемии и тканевого отека в лобных и височных долях, базальных ганглиях, стволе мозга и в мозжечке [27].

### **Инструментальная диагностика хориоретинальных осложнений преэклампсии**

В качестве мер инструментальной диагностики ретинальных поражений при преэклампсии используются различные виды исследования глазного дна. Одним из популярных методов диагностики является ангиография с флюоресцином. Этот метод позволяет оценить снижение перфузии в периферических отделах сетчатки, тогда как другие методы позволяют исследовать преимущественно центральную ее зону. Также ангиография с флюоресцином позволяет выявить наличие повреждений пигментного эпителия — при этом патологическом состоянии могут отмечаться множественные участки утечки флюоресцина в субретинальный слой, которые по своему виду напоминают булавочные головки [12, 27].

Наиболее современным и точным методом исследования васкуляризации заднего сегмента глаза является ОКТ. На томограммах пациенток с преэклампсией отмечается утолщение сосудистой оболочки глаза с сужением и деформацией ее артериол [26]. ОКТ позволяет оценить выраженность снижения кровотока в первую очередь в капиллярах центральной зоны глазного дна. Также ОКТ у пациенток с преэклампсией может показать наличие

серозной отслойки сетчатки, субретинальных депозитов и других патологий сосудов хориоидеи [8].

Перспективным инструментальным методом диагностики ретинальных осложнений преэклампсии является УЗДГ центральной артерии сетчатки. Метод основан на анализе пиков пульсовых волн, формируемых при доплерографии.

Согласно общепринятой модели, при распространении крови сердце генерирует пульсовую волну, которая распространяется от сердца к периферии, воздействуя на сосуды мелкого калибра. Отраженные от стенок сосудов колебания сливаются в когерентную волну, направляющуюся к сердцу. На уровне дуги аорты часть колебаний отраженной волны движется в краниальном направлении, поэтому к мозговым артериям и их ветвям, в том числе к центральной артерии сетчатки колебания поступают дважды — в виде пульсовой (P1) и когерентной (P2) волн. Системные кардиоваскулярные изменения находят свое отражение в виде гемодинамических феноменов в мозговых артериях, в результате чего форма волн при УЗДГ может меняться с формированием как едва заметного систолического «плеча», так и острого второго систолического пика в зависимости от величины вазоконстрикции [9].

M.Gonser et al. в своем исследовании демонстрируют, что у пациенток с преэклампсией и высоким риском развития хориоретинальных осложнений повышается отношение амплитуды пиков P2 к P1 (индекс PR), а также снижается скорость кровотока в центральной артерии сетчатки по данным ОКТ [18]. В исследовании Куррос Н Nicolaidis et al. у пациенток на 19-23 и 35-37 неделях гестации амплитуда систолических пиков при проведении УЗДГ использовалась как диагностический маркер преэклампсии и тяжести хориоретинальных осложнений в дополнение к таким иным предиктивным факторам, как уровень

активности факторов свертывания, активность тирозинкиназ и индивидуальные материнские риски [15].

Для описания эффекта преэклампсии на кору головного мозга и формирование нарушений зрения может быть использован метод вызванных зрительных потенциалов. Исследование Brusse et al. показывает, что у женщин с нормальным артериальным давлением вызванные зрительные потенциалы за период наблюдения в первом триместре беременности снижаются и не меняются в течение всего срока гестации. У пациенток с преэклампсией уровни вызванных зрительных потенциалов являются более высокими и реагируют на повышения артериального давления. При этом у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией, отмечавшейся и до беременности, реакции на повышения артериального давления при раздражении органа зрения не отмечались [13].

### **Ранние хориоретинальные осложнения преэклампсии**

Наибольшее число сосудистых осложнений преэклампсии со стороны органа зрения являются ранними, то есть, возникающими непосредственно в ходе развития преэклампсии и сразу после родоразрешения. Чаще всего при преэклампсии развиваются именно хориоретинальные осложнения, так как сетчатка и сосудистая оболочка глаза являются наиболее чувствительны к изменениям давления в питающих артериолах. Как уже было описано, некоторые авторы считают, что развитие той или иной формы хориоретинальных осложнений возможно у 100% пациенток с преэклампсией. Менее часто встречаемыми осложнениями преэклампсии со стороны органа зрения являются кровоизлияния в стекловидное тело, поражения зрительного нерва, конъюнктивы глаза и коры головного мозга в области зрительных центров [27]. Особого внимания в ряду ранних хориоретинальных осложнений

заслуживает серозная отслойка сетчатки, или центральная серозная хориоретинопатия. Она формируется в результате вазогенного отека и экстравазации жидкой части крови в субретинальное пространство, за счет чего сетчатка «приподнимается» и сегментарно отслаивается от прилежащих тканей. Серозная отслойка сетчатки зачастую не имеет ярких клинических проявлений, основными жалобами пациенток могут стать расплывчатость зрения или появление крупных пятен перед глазами. Описаны случаи самопроизвольного устранения серозных отслоек сетчатки, однако, их возникновение при преэклампсии достоверно связано с повторными отслойками сетчатки в будущем [16].

Симптомами ранних хориоретинальных осложнений чаще становятся помутнение и снижение остроты зрения, изменение рефракции более, чем на одну диоптрию. Также в качестве ранних хориоретинальных осложнений описывают выпадение полей зрения в результате периферической ретинопатии и нарушения цветного зрения, вызванные разрывами пигментного эпителия сетчатки. Эти симптомы могут сопровождать и другие жалобы, не связанные с патологией сетчатки и сосудистой оболочки:

- Фотопсии, связанные с появлением кровоизлияний в стекловидном теле при HELLP-синдроме;
- Скотомы (выпадение полей зрения) как результат атрофии зрительного нерва;
- Диплопия, связанная с параличом отводящего (VI черепного) нерва. Последний чутко реагирует на изменения артериального давления, так как имеет большую протяженность во внутричерепном пространстве.

Наиболее тяжелым следствием ранних хориоретинальных осложнений преэклампсии является полная слепота. Ранние хориоретинальные осложнения преэклампсии оканчиваются слепотой в

1-2 % случаев, а при эклампсии риск развития слепоты повышается до 50 %. В исследовании Nathalie Auger et al., включившем более 84000 женщин, 11,7 % из которых имели преэклампсию, слепота развилась у 0,17 % пациенток. Факторами, предрасполагающими к потере зрения у пациенток с преэклампсией, могут быть ретинальная окклюзия, вторичная атрофия зрительного нерва и отслойка сетчатки [14, 20].

Ранние хориоретинальные осложнения преэклампсии имеют склонность к саморазрешению. Так, в 2021 году описан клинический случай 24-летней пациентки на 35 неделе беременности с двухдневной потерей зрения и артериальным давлением 170/110 мм рт.ст. Исследование глазного дна выявило наличие серозной отслойки сетчатки правого глаза; с левой стороны отмечено два небольших скопления жидкости в субретинальном пространстве. Было проведено экстренное кесарево сечение, в результате которого родился мальчик весом 2419 г. На второй день после родоразрешения артериальное давление у пациентки составило 110/70 мм рт.ст., лабораторные показатели не отражали патологических изменений. В течение месяца наблюдения в послеродовом периоде было отмечено, что серозная отслойка сетчатки спонтанно регрессировала и острота зрения полностью восстановилась [24]. Другие литературные источники также отмечают, что после родоразрешения патологические состояния со стороны органа зрения зачастую также разрешаются и строение глазного дна, в т.ч. форма и просвет артериол, нормализуется [27].

#### **Поздние хориоретинальные осложнения преэклампсии**

Несмотря на возможность саморазрешения ранних осложнений преэклампсии, сохранение эндотелиальной дисфункции после родоразрешения обуславливает возможность развития поздних

хориоретинальных осложнений у женщин, перенесших преэклампсию. Коленко О.В. и соавт. в своих работах ссылаются на данные когортного исследования с участием более одного миллиона женщин; 21 % пациенток, перенесших преэклампсию, через 4-6 лет после родоразрешения обращаются за медицинской помощью по поводу различных патологий сетчатки и сосудистой оболочки глаза. При этом наиболее частыми поздними осложнениями преэклампсии являются отслойки сетчатки и диабетическая ретинопатия [2].

Nathalie Auger et al. в своем обзоре отмечают, что в ретроспективном исследовании данных по 1,1 млн женщин, из которых у 5,8 % была диагностирована преэклампсия, риск развития диабетической ретинопатии был выше в 8,4 раза при ранней форме преэклампсии и в 3,6 раз при ее поздней форме в сравнении с контрольной группой женщин, имевших нормальное артериальное давление. Риск развития поздних недиабетических ретинопатий в этом же исследовании у пациенток с преэклампсией был выше в 4,6 и 1,9 раз соответственно [20].

Другое исследование Nathalie Auger et al. показало, что у женщин с преэклампсией в анамнезе в течение жизни отмечалась более высокая частота проведения экстракции катаракты в сравнении с женщинами, не имевшими преэклампсии (21/1000 против 15,9/1000 случаев, соответственно). При этом частота экстракций катаракты была выше у женщин, которые перенесли раннюю преэклампсию (повышение риска в 1,51 раз против 1,2 у женщин с поздней преэклампсией). В случае преэклампсии средней тяжести и тяжелого течения риск был выше еще на 20 % [19].

Аналогичное исследование, проведенное в Российской Федерации в 2020 году,

показало значительно более высокую частоту возникновения поздних (развивающихся в течение 3-11 лет после родоразрешения) ретинопатий в группах пациенток с гестационной артериальной гипертензией и преэклампсией [4].

### **Заключение**

Ведение пациенток, перенесших патологию беременности, число которых увеличивается год от года, является задачей и ответственностью не только акушеров-гинекологов. В настоящее время абсолютно очевиден тот факт, что патофизиологические изменения, протекающие в организме во время формирования патологии беременности, имеют негативное влияние на весь организм матери и могут затрагивать любые его органы и системы с формированием развернутой клинической картины. Именно поэтому является крайне важным понимание того, какие ранние и поздние осложнения могут отмечаться у пациенток с перенесенной патологией беременности, например, с преэклампсией, и какие диагностические мероприятия должны быть проведены при подозрении на системную патологию матери. В случае хориоретинальных осложнений у пациенток с перенесенной преэклампсией можно ожидать формирование ишемических хориоретинопатий, серозных отслоек сетчатки в раннем периоде и диабетической ретинопатии в позднем периоде. Понимание основ патофизиологии развития данных патологий поможет добиться интегрированности медицинского сообщества и формирования полноценного алгоритма ведения пациенток с патологией беременности не только акушерами-гинекологами, но и смежными специалистами, в том числе и офтальмологами.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Belocerkovceva L.D., Kovalenko L.V., Pankratov V.V., Zinin V.N. Early preeclampsia and possibility of

pregnancy prolongation in terms of pathogenetic approach. Obshhaja reanimatologija 2022; 18(2): 37-

44. Russian (Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Панкратов В.В., Зинин В.Н. Ранняя преэклампсия и возможность пролонгирования беременности с точки зрения патогенетического подхода. *Общая реаниматология* 2022; 18(2): 37-44). doi: 10.15360/1813-9779-2022-2-37-44.
2. Kolenko O.V., Sorokin E.L., Fil' A.A., Pomytkina N.V. Vascular outcomes of the eye in long-term after preeclampsia. *Oftal'mohirurgija* 2020; 1: 77-82. Russian (Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Филь А.А., Помыткина Н.В. Сосудистые осложнения глаза в отдаленные сроки после перенесенной преэклампсии. *Офтальмохирургия* 2020; 1: 77-82). doi: 10.25276/0235-4160-2020-1-77-82.
3. Kolenko O.V., Sorokin E.L., Hodzhaev N.S., Pomytkina N.V. et al. Predictors of vascular retinal pathology in women after preeclampsia. *Klinicheskaja oftal'mologija* 2019; 19(4): 189-194. Russian (Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Помыткина Н.В. и др. Предикторы формирования сосудистой ретиальной патологии у женщин после преэклампсии. *Клиническая офтальмология* 2019; 19(4): 189-194). doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-189-194.
4. Kolenko O.V., Sorokin E.L., Hodzhaev N.S., Pomytkina N.V. et al. The role of gestational arterial hypertension and preeclampsia as risk factors of vascular retinal pathology formation in long-term postpartum. *Oftal'mologija* 2020; 17(3): 389-397. Russian (Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С., Помыткина Н.В. и др. Роль гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии как факторов риска формирования сосудистой патологии сетчатки в отдаленные сроки после родов. *Офтальмология* 2020; 17(3): 389-397). doi: 10.18008/1816-5095-2020-3-389-397.
5. Sokolovskaja T.A., Stupak V.S. Incidence of the pathology of pregnancy in Russian Federation: trends and forecasts. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa* 2022; 22(5): 7-14. Russian (Соколовская Т.А., Ступак В.С. Заболеваемость беременных женщин в Российской Федерации: тенденции и прогнозы. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2022; 22(5): 7-14). doi: 10.17116/rosakush2022220517.
6. Vlasov T.D., Nesterovich I.I., Shiman'ski D.A. Endotelial dysfunction: from particular to general. A return to the "old paradigm". *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija* 2019; 18(2): 19-27. Russian (Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме». *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2019; 18(2): 19-27). doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
7. Angelica Lemos Debs Diniz, Maria Marta Bini Martins Paes, Aline Debs Diniz. Analyzing preeclampsia as a tip of the iceberg represented by women with long-term cardiovascular disease, atherosclerosis, and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2020; 22(3): 13. doi: 10.1007/s11883-020-0830-6.
8. Christopher Seungkyu Lee, Eun Young Choi, Minsub Lee, Heesuk Kim et al. Serous retinal detachment in preeclampsia and malignant hypertension. *Eye (Lond)* 2019; 33(11): 1707-1714. doi: 10.1038/s41433-019-0461-8.
9. E Kalafat, A Laoreti, A Khalil et al. Ophthalmic artery Doppler for prediction of preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51(6): 731-737. doi: 10.1002/uog.19002.
10. Ethan M. Stern, Nancy Blace. *Ophthalmic pathology of preeclampsia*. StatPearls Publishing 2022.
11. Fang Liu, Lei Yang, Yanqian Zheng, Wenhui Zhang et al. Effects and molecular mechanisms of AT1-AA in retinopathy of preeclampsia. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2019; 51(1): 51-58. doi: 10.1093/abbs/gmy144.
12. Felix Y. Chau, Miguel Cruz Pimentel, Neelakshi Bhagat, Jennifer I Lim. *Preeclampsia/eclampsia associated retinopathy*. Am Acad Ophthalmol 2022.
13. Ingrid A Brusse, Caroline B van den Berg, Johannes J Duvekot, Marilyn J Cipolla et al. Visual evoked potentials in women with and without preeclampsia during pregnancy and postpartum. *J Hypertens* 2018; 36(2): 319-325. doi: 10.1097/HJH.0000000000001521.
14. Jayashree MP, Niveditha RK, NG Kuntoji, Vishalakshi Bhat et al. Ocular fundus changes in pregnancy induced hypertension - a case series study. *J Clin Res Ophthalmol* 2018; 5(2): 37-41. doi: 10.17352/2455-1414.000054.
15. Kypros H Nicolaidis, Manoel Sarno, Alan Wright. Ophthalmic artery Doppler in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(2S): S1098-S1101. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.039.
16. Leila Alizadeh Ghavidel, Farideh Mousavi, Masood Bagheri, Saba Asghari. Preeclampsia induced ocular change. *Int J Women's Health Reprod Sci* 2018; 6(2): 123-126. doi: 10.15296/ijwhr.2018.20.
17. Liona C. Poon, Laura A. Magee, Stefan Verlohren, Andrew Shennan et al. A literature review and the best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia. *Int J Obstet Gynecol* 2021; 154(S1): 3-31. doi: 10.1002/ijgo.13763.
18. M. Gonser, L. Vonzun, N. Ochsenbein-Kolble. Ophthalmic artery Doppler in prediction of preeclampsia: insights from hemodynamic considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 58(1): 145-147. doi: 10.1002/uog.23665.
19. Nathalie Auger, Marc-Andre Rheume, Gilles Paradis, Jessica Healy-Profitos et al. Preeclampsia and the risk of cataract extraction in life. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(4): 417. doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1043.
20. Nathalie Auger, William Fraser, Gilles Paradis, Jessica Healy-Profitos et al. Preeclampsia and long-term risk of maternal retinal disorders. *Obstet*

- Gynecol 2017; 129(1): 42-49. doi: 10.1097/AOG.0000000000001758.
21. P Soma-Pillay, R Pillay, TY Wong, JD Makin et al. The effect of pre-eclampsia on retinal microvascular caliber at delivery and post-partum. *Obstet med* 2018; 11(3): 116-120. doi: 10.1177/1753495X17745727.
22. Sarosh Rana, Elizabeth Lemoine, Joey P Granger, S Ananth Karumanchi. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res* 2019; 124(7): 1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
23. Simcha Yagel, Sarah M Cohen, Debra Goldman-Wohl. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(2S): S963-S972. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.023.
24. Utku Limon. Spontaneous resolution of serous retinal detachment in preeclampsia. *Saudi J Ophthalmol* 2020; 34(4): 313-315. doi: 10.4103/1319-4534.322603.
25. Xinyi He, Yimei Ji, Meiting Yu, Yuhua Tong. Choriorretinal alterations induced by preeclampsia. *J Ophthalmol* 2021. doi: 10.1155/2021/8847001.
26. Yusuf Evcimen, Ismail Umut Onur, Huseyin Cengiz, Fadime Ulviye Yigit. Choroidal thickness in preeclampsia. *Curr Eye Res* 2020; 45(2): 228. doi: 10.1080/02713683.2019.1673435.
27. Z.Z. Nagy. Review of the ophthalmic symptoms of preeclampsia. *DHS* 2020; 3(1): 21-23. doi: 10.1556/2066.2020.00005.

## РОЛЬ СИМВОЛОВ В ВЫСШЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ОБРАЗОВАНИИ

Смирнов М.Ю., Трофимов М.Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Авторы:

Смирнов Максим Юрьевич, канд. филос. наук, доцент кафедры философии и социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Трофимов Михаил Юрьевич, канд. филос. наук, доцент кафедры философии и социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

### Автор, ответственный за переписку:

Смирнов Максим Юрьевич, Омск, ул. Некрасова, 5А. smirnov.m@list.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-12-104-111

В статье рассматриваются особенности трансляции знаний в современном профессиональном образовании, выявляются отрицательные стороны научности содержания образования. В частности, характерное для научного сознания разделение субъекта и объекта исследования может негативно сказываться на формировании субъекта профессиональной деятельности в процессе профессионального обучения. Ведь субъект научного исследования, чтобы оставаться на научных позициях, не должен пристрастно относиться к изучаемому объекту, неразрывно связывать с ним свою жизнь. На данный момент высшая школа должна не только транслировать будущим специалистам научные знания, но и воспитывать их как профессионалов, связывающих свою жизнь со своей профессией, а также как патриотов, готовых защищать свою страну. В этой связи с этого года в программу обучения был включен новый учебный предмет – «Основы российской государственности». В то же время освоение студентами содержания данной дисциплины как чисто научного может не привести к формированию у них патриотической позиции. В этой связи авторы статьи предлагают при преподавании подобных дисциплин делать акцент не на научность, а на символизм преподаваемого содержания. В связи с этим в статье рассматриваются различия научного и символического содержания образования, определяется понятие символа, устанавливается роль символов в жизни людей и образовании. Материал и методы. При написании статьи мы опирались на работы А. Ф. Лосева, в которых он разворачивает диалектическое понимание символа и его роли в жизни людей. Вслед за А. Ф. Лосевым мы используем диалектический подход для понимания человеческого существования и роли символов в нем. Естественно, что образование людей неразрывно связано с их существованием, а это значит, что оно не может обойтись без символов. Опираясь на диалектику, представленную в работах А. Ф. Лосева, мы обозначаем данный подход как диалектико-символический. Результаты. Согласно результатам нашего исследования, в процессе образования необходимо не только транслировать обучаемым научные знания, но и приобщать их к соответствующим символам. Такое приобщение позволит сформировать их и как патриотов своей страны, и как полноценных субъектов профессиональной деятельности.

**Ключевые слова:** образование, научное знание, символ, человеческое существование, субъект, объект

## THE ROLE OF SYMBOLS IN HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION

Smirnov M.Yu., Trofimov M.Yu.

Omsk State Medical University

The article considers the peculiarities of knowledge translation in modern professional education, reveals the negative sides of scientificity of educational content. In particular, the separation of the subject and object of research characteristic of scientific consciousness can negatively affect the formation of the subject of professional activity in the process of professional education. After all, the subject of scientific research, in order to remain in scientific positions, should not be partial to the studied object, inextricably link his life with it. At the moment, higher school should not only transfer scientific knowledge to future specialists, but also educate them as professionals, linking their lives with their profession, as well as patriots, ready to defend their country. In this regard, since this year a new subject - "Fundamentals of Russian Statehood" - has been included in the curriculum. At the same time, students' mastering the content of this discipline as a purely scientific one may not lead to the formation of their patriotic position. In this regard, the authors of the article suggest that when teaching such disciplines to emphasize not on the scientificity, but on the symbolism of the content taught. In this connection, the article considers the differences between scientific and symbolic content of education, defines the concept of symbol, establishes the role of symbols in human life and education. Material and methods. When writing the article we relied on the works of A. F. Losev, in which he unfolds a dialectical understanding of the symbol and its role in people's lives. Following A. F. Losev, we use the dialectical approach to understand human existence and the role of symbols in it. Naturally, the education of people is inextricably linked to their existence, which means that it cannot do without symbols. Relying on the dialectics presented in the works of A. F. Losev, we designate this approach as dialectical-symbolic. Results. According to the results of our study, in the process of education it is necessary not only to transfer scientific knowledge to students, but also to familiarize them with appropriate symbols. Such familiarization will allow to form them as patriots of their country and as full-fledged subjects of professional activity.

Keywords: education, scientific knowledge, symbol, human existence, subject, object

*Целью* данной работы является рассмотрение роли символов в современном высшем профессиональном образовании. В современном образовании всецело господствует научная парадигма, которая предполагает четкое разделение субъекта и объекта в процессе познания. Это означает, что субъект познания не должен быть как-то пристрастен и привязан к объекту своего познания. Он должен рассматривать этот объект совершенно объективно, не связывая свое существование с ним. В рамках каких-то учебных дисциплин такой подход представляется вполне уместным, хотя при этом важно

отметить, что усваиваемые знания должны не только открывать обучаемому различные объективные закономерности, с которыми ему придется иметь дело в рамках своей профессии, но и породить его как профессионала, т.е. формировать у него пристрастное отношение к профессиональной деятельности и предмету своего труда.

В последнее время перед российским образованием встает также задача воспитания не только беспристрастного исследователя, но и патриота своей страны. Так, например, в этом году во всех вузах страны была введена дисциплина «Основы российской государственности». Преподавание



данной дисциплины может продемонстрировать все ограничения научного подхода. Ведь, как уже было сказано, научное мышление предполагает отношение к объекту исследования как к чему-то всецело внешнему для исследователя или обучаемого. В этой связи научное изучение данной дисциплины лишь будет повторением тех научных знаний, которые студент осваивает в рамках истории и философии. На наш взгляд, специфика новой дисциплины как раз заключается в формировании положительного отношения студента к своей стране, в воспитании патриота, любящего свою Родину. Но можно ли научным языком передать, что такое Родина? Ведь если мы будем научным способом рассматривать, что такое Родина, от Родины не останется ничего. Родина – это символ. Такими же символами являются дом, семья, дружба, любовь. Символ всегда неразрывно связан с жизнью человека, он формирует и организует эту жизнь, поэтому человек не может рассматривать символ извне, как научный предмет исследования, если хочет оставаться человеком.

Любой символ, конечно, может быть рассмотрен с научной точки зрения, т.е. описан совершенно бесстрастным понятийным научным языком. Такого рода язык предполагает безразличное отношение к Родине, семье, дружбе. Подобное научное описание не предполагает, что человек с необходимостью будет защищать эту Родину, семью, дружбу. В этом случае ни Родина, ни семья, ни дружба не раскрывают для обучаемого своей сущности. Они предстают лишь как научное описание, но не как символ. Но ведь вся суть Родины, семьи, дружбы заключается в том, чтобы быть символом, т.е. формировать человека (субъекта). Значит, научное (т.е. чисто внешнее) рассмотрение подобных символов не позволит им произвести над человеком работу, формирующую его как человека.

Может ли быть задействован какой-то иной (т.е. ненаучный) подход к изучению подобных учебных дисциплин? На наш взгляд, это есть подход символический, поскольку символ предполагает неразрывную, пристрастную, органическую связь субъекта и объекта познания. Тем не менее большинство преподавателей в вузах представляют собой именно ученых, транслирующих студентам чисто научную картину мира как единственно возможную. Но подобная трансляция может нанести большой вред обучаемым, поскольку не формирует их как субъектов профессионального труда и патриотов своей культуры и страны. Чтобы в этом разобраться, необходимо произвести философский анализ научного мирозерцания, а также соотнести научный и символический взгляд на мир. В связи с обозначенной нами проблемой становится актуальным изучение возможной роли символов в современном профессиональном образовании.

#### Материал и методы

В нашем исследовании мы опираемся на понимание символа, развернутого в работах А. Ф. Лосева. А. Ф. Лосев в своих работах не только показал диалектическую природу любого символа, но и дал прекрасный анализ науки и научного мышления в их соотношении с символом и мифом. В нашей статье, используя диалектико-символический подход А. Ф. Лосева, мы попытаемся вскрыть отрицательные стороны принципа научности содержания образования, а также обосновать необходимость использования принципа символичности содержания профессионального образования.

#### Результаты.

Приступая к рассмотрению поставленной нами проблемы, необходимо раскрыть суть научного знания и определить возможное влияние такого знания на обучаемых в процессе профессионального образования. На данный момент в системе образования

мы имеем дело, прежде всего, с западной наукой, возникшей в эпоху Нового времени. Возникновение западной науки мы относим к XVII веку и связываем с работами Р. Декарта. Как отмечал А. Ф. Лосев: «Декарт – основатель новоевропейского рационализма и механизма, а стало быть и позитивизма» [3, с. 16]. Именно позитивизм и постпозитивизм господствует в современной науке. В позитивизме раскрывается вся суть западного научного мирозерцания, поэтому вполне уместно назвать Р. Декарта вслед за А. Ф. Лосевым не только создателем позитивизма, но и западной науки как таковой.

Основной идеей Декарта, легшей в основу научного взгляда на мир, является разделение субъекта и объекта в процессе познания. Субъект должен быть абсолютно беспристрастен и безразличен к объекту, который он изучает. Это и становится одним из основных критериев научности. Например, человек не может посредством интроспекции изучать опыт своего сознания, поскольку в интроспекции субъект и объект исследования совпадают, а значит, в связи с этим нельзя метод интроспекции признать научным. Объект в научном познании должен быть всегда отделен от субъекта. Р. Декарт производит это разделение через сомнение, которое и становится основным принципом западного научного мышления. Р. Декарт начинает свою философию с того, что сомневается во всем. Даже существование Бога, которое в его времена казалось очевидным, он подвергает сомнению. Согласно Р. Декарту, любой объект, предстоящий сознанию, включая собственное тело, можно подвергнуть сомнению. Сомнению нельзя подвергнуть только само сомнение и его носителя [2, с. 27-44]. Сомневаясь в любом предстоящем мне объекте, я, тем не менее, не могу усомниться в том, что я сомневаюсь, поскольку тогда я приду к логическому противоречию. Если же то, что я сомневаюсь, является очевидным,

то с такой же очевидностью ясно, что я существую, иначе становится непонятным – кто сомневается? Таким образом, согласно Р. Декарту, только рациональный субъект, т.е. человеческое самосознание, является самоочевидной истиной, в то время как объект нуждается в исследовании и логическом обосновании своего существования.

Метод исследования Р. Декарта и становится основным методом научного познания. Для осуществления научного познания субъект должен подвергнуть любые объекты, с которыми он связан, сомнению, т.е. разорвать существующую связь с ними, если она не обоснована рационально. В этом случае субъект оказывается в некоторой беспристрастной по отношению к объектам позиции. Его «я» словно обретает полную независимость от любых материальных (т.е. в чем-то иррациональных и случайных), физиологических, психологических, культурных факторов, способных нарушить ход логического рассуждения. «Я» исследователя оказывается в некоторой точке истины, оторванной от любых культурных, психологических предрассудков и комплексов. Чтобы найти критерий научной истины, человек должен лишиться всякой почвы под ногами, всего того, что направляло его рост и поступки до момента, когда он все подвергнул сомнению. Такого рода разрыв со всеми материальными процессами, ощущение себя никак с ними не связанным является, безусловно, идеализмом в самом худшем смысле этого слова, а именно субъективным идеализмом, поскольку здесь субъект (как идеальное рациональное самосознание) не только становится критерием истины, но и конституирует самого себя и весь окружающий мир.

К каким же следствиям приводит подобная познавательная позиция и подобное мирозерцание? Объект, как и весь материальный мир, становятся совершенно чужды такого роду субъекту. Главной ценностью становится субъект с

его рациональным мышлением и творческой фантазией, т.е. самосознание, которое стремится обрести как можно большую независимость от объекта. Другими словами, ученый, если он настоящий ученый, всегда должен быть безразличен к изучаемому объекту, он не может любить его, связывать с ним свое существование, бороться за его благополучие. Он должен оценивать любой объект с чисто рациональной точки зрения, с точки зрения непротиворечивости создаваемой научной теории, вскрывающей те или иные законы. Но объект не есть лишь законы, которым он подчиняется. Для ученого важна теория, ее непротиворечивость и объяснительная сила, но не материальный мир, как он есть. А. Ф. Лосев следующим образом характеризует чистую науку: «Что нужно для науки как таковой? Нужна ли, например, убежденность в реальном существовании ее объектов? Я утверждаю, что законы физики и химии совершенно одинаковы и при условии реальности материи, и при условии ее нереальности и чистой субъективности. Я могу быть вполне убежден в том, что физическая материя совершенно не существует и что она есть порождение моей психики, и – все-таки быть настоящим физиком и химиком. Это значит, что научное содержание этих дисциплин совершенно не зависит от философской теории объекта и ни в каком объекте не нуждается... если и нужно для той или иной науки эмпирическое исследование и даже эксперимент, то ничего не мешает такому научному экспериментатору думать, что все это ему только кажется, а на самом деле ничего не существует; ни материи, ни эксперимента над нею, ни его самого. Итак, наука не заинтересована в реальности своего объекта; и «закон природы» ничего не говорит ни о реальности его самого, ни тем более о реальности вещей и явлений, подчиняющихся этому «закону» [3, с. 24-25]. «Сущность чистой науки, –

продолжает А. Ф. Лосев, – заключается только в том, чтобы поставить гипотезу и заменить ее другой, более совершенной, если на то есть основания» [3, с. 26-27]. Чистая наука, безусловно, отрицает все иррациональное, всякую веру и любое сильное чувство. Можно сказать, что чистая наука отрицает и самого человека, поскольку сущность человека заключается зачастую в иррациональном начале, т.е. в рационально невыводимых ценностях. Чистая наука может полностью реализоваться лишь в искусственном интеллекте или в работе. Предположим, мы рассуждаем с позиции чистой науки. Можно ли, например, есть человеческое мясо? С точки зрения чистой беспристрастной науки человеческое мясо мало чем отличается от любого иного мяса. Если мы будем беспристрастными теоретиками, ведущими себя всецело рационально, то человеческое отвращение перед поеданием себе подобных покажется нам лишь предрассудком. Необходимо ли нам прикрывать половые органы и соблюдать сексуальные запреты. С точки зрения чистой науки, все это – чистые предрассудки, от которых необходимо по возможности избавлять людей. Это же касается и проблематики, связанной с изменением пола людьми и всякого рода извращенными трансформациями тела. Ведь субъект науки есть, прежде всего, рациональное самосознание, которое не связывает себя с тем или иным телом, поэтому тело само по себе не обладает для него никакой ценностью, никаким смыслом. Субъект должен конституировать и окружающий мир, и свое тело, и самого себя. Ценности современной западной цивилизации, шокирующие многих людей по всему миру, вполне очевидно проистекают из научного взгляда на мир, созданного и обоснованного Р. Декартом. Воспринимая научное знание, обучаемые должны усваивать и ту позицию по отношению к миру, в которой находился субъект, добывший это знание. А мы уже видим, что позиция чистой науки есть безразличие по

отношению к объекту. Науке безразлична твоя Родина, твоя профессия, ее интересует лишь выявление тех или иных закономерностей, создание тех или иных теорий. А профессионалу не может быть безразличен предмет его деятельности. Профессионала связывает с этим предметом чувство любви, стремление преобразовать этот предмет к лучшему. Он не может лишь беспристрастно и со стороны познавать его. В этом случае он перестанет быть носителем своей профессиональной деятельности, т.е. ее субъектом. Точно также любовь к Родине во многом противоположна научной позиции. Ведь если утверждается, что твоя Родина не вписывается в какой-то рациональный научный порядок вещей, ты должен отказаться от нее. В этой связи вспоминается утверждение Ф. М. Достоевского, который провозгласил, что если ему докажут, что истина вне Христа, то он готов быть с Христом, а не с истиной. Ученый, исходя из своей научной позиции, не может быть патриотом своей Родины, равно как и вообще какой-либо страны. Ведь рождение человека в той или иной стране не есть, с научной точки зрения, что-то закономерное, а есть лишь случайность. Можно, конечно, выбрать себе страну проживания исходя из каких-то рациональных оснований, но уместно ли в этом случае такой выбор назвать любовью к Родине. Исходя из научной позиции, можно даже утверждать, что в лексиконе ученого не может быть таких слов, как Родина и любовь. Даже авторы настоящей статьи испытывают смущение, употребляя эти слова пусть не в чисто научной, а в философской статье. Тем не менее, многие ученые считают, что и философия есть лишь наука и не более. Итак, чистая наука есть господство рационального, которое по определению всегда относительно, поскольку всегда предполагает соотнесение и сравнение чего-то с чем-то. Человеческая жизнь не может базироваться на чистой науке, поскольку она предполагает наличие абсолютного, которое не может быть

подвергнуто сомнению и соотнесению с чем-то иным как с равным себе.

Поэтому в реальной жизни чистой науки не бывает, так как люди, даже будучи учеными, остаются людьми. Люди в силу того, что они – люди, никогда не руководствуются в своей жизни лишь наукой. Как бы наука не говорила им, что можно есть человеческое мясо или ходить с обнаженными половыми органами, поскольку эти органы ничем не лучше и не хуже остальных, ученые ведут себя подчас иррационально, подчиняясь общечеловеческой интуиции, которую наука вполне могла бы назвать предрассудками. В этой связи можно сказать, что жизнь людей не научна, а символична и мифологична. Что же такое символ, и как он соотносится с научным взглядом на мир? В отличие от чисто научного знания, которое всецело рационально и требует разрыва всех иррациональных связей субъекта и объекта, символ предполагает синтез субъекта и объекта, рационального и иррационального. Согласно А. Ф. Лосеву, реальная наука скорее есть лишь логический рациональный план того или иного символа (мифа) [3, с. 22]. При этом наука зачастую скрывает то иррациональное, недоказуемое начало, которое лежит в ее основе. Она не замечает, что все ее беспристрастные логические выводы всё равно основываются на скрываемой пристрастности. И это вполне логично, если мы руководствуемся диалектической, а не чисто формальной логикой. Ведь диалектика говорит нам, что во всем мы имеем дело с единством противоположностей. Значит, в основе любой науки (за исключением чистой идеальной науки) лежит своя вера и свое иррациональное чувство, свое никак рационально невыводимое отношение к объекту и миру в целом.

Например, западная наука во многом базируется на символе нигилизма [3, с. 17-18]. Почему основатель науки Р. Декарт сомневается во всем и даже в Боге, при этом находя несомненное основание в «Я, в субъекте, в мышлении,

в сознании, в «ego», в «cogito»? Почему вещи менее реальны? Почему не что-нибудь еще иное? Только потому, что таково его собственное бессознательное вероучение, такова его собственная мифология, такова вообще индивидуалистическая и субъективистская мифология, лежащая в основе новоевропейской культуры и философии» [3, с. 17]. С точки зрения западной науки главной ценностью обладает рациональный прагматичный и эгоистичный субъект, преследующий свои эгоистические интересы и не связывающий себя чувствами с какой-то страной или с каким-либо объектом вообще. Чтобы стать ученым, необходимо стать именно таким субъектом. Если такого субъекта что-то и связывает с другими людьми, то не отношения дружбы и любви, а чисто договорные и механические отношения. Это – чисто либеральный субъект, представляющий собой отделенный от всего мира и общества радикал, ставящий свои права как свободного от любых отношений субъекта выше любых человеческих чувств.

Западная наука, реализуя описанное нами иррациональное в своей основе отношение к миру, тем не менее, скрывает его под маской чистой объективности и рационализма. Западная наука обретает власть над человечеством именно за счет подобного сокрытия своих ценностей. Усвоение научных знаний предполагает кажущееся устранение субъекта и всякого рода субъективности, но на самом деле посредством науки идет лишь приобщение неофитов к нигилистическому отношению к миру, к рационально-прагматическому взгляду на вещи, который характеризует любую буржуазную мифологию, лежащую в основе рациональной организации производства и характерного для современного западного сознания сведения всего многообразия мира к безличным товарно-денежным отношениям.

Если мы отходим от чисто научного принципа освоения учебных дисциплин в процессе профессионального образования, то к чему же приходим? Мы приходим к символическому принципу организации преподаваемого материала. Символический принцип отличается от чисто научного тем, что в нём не скрывается изначально иррациональное основание, на котором базируются любые логические построения и рациональные теории. Символ не отрицает научность, как рациональную теорию и рациональное познание мира, он дополняет ее, вскрывая и транслируя то чувственное иррациональное отношение к миру, ту веру, на которой базируется это познание, и без которой любая логика и теория становятся бесполезными и бездейственными. Итак, символ есть синтез рационального и иррационального, веры и знания, определенного и неопределенного, субъективного и объективного [3]. Профессионал должен не только знать, как устроена его профессиональная сфера, и как нужно решать соответствующие проблемы, но он должен действовать, иметь желание осуществлять свою профессиональную деятельность, обладая при этом верой в успех. Такого рода отношение к миру не могут сформировать чисто научные знания. Если мы будем осуществлять чисто научную подготовку в профессиональном образовании, мы лишь сформируем ко всему кроме себя самого безразличного и безучастного субъекта, который при этом будет владеть большим багажом научных описаний профессиональной области. В этом случае наиболее подходящей формой передачи знаний будет являться тестирование и дистанционное обучение, в которых принципиально устраняется любая субъективность, любое личное отношение к изучаемому материалу. Символический принцип организации образования предполагает передачу не только профессиональных знаний, но и передачу соответствующего отношения к этим знаниям и к предмету своего

профессионального труда. Необходимо транслировать не знания, а приобщать обучаемых к соответствующему символу, который захватывая не только их рациональную, но и чувственную сферу, породит их как активных субъектов профессионального труда. Символ раскрывается именно в передаче педагогом своего личного отношения к миру, чего нельзя достигнуть посредством чисто дистанционных технологий и задействования искусственного интеллекта, но только посредством межличностного взаимодействия, через совместное проживание тайны, т.е. иррационального, сверхсмыслового ядра, лежащего в основе любого символа и сверхумным образом синтезирующего все его смысловые и внесмысловые содержания. Символ передается через проживание образов и судеб героев-профессионалов, внесших огромный вклад в изучаемую профессиональную область. Ведь в судьбе профессионала, в его жизненных выборах, в его отношении к своему труду, как раз проявляется не безлично преподаваемое студентам и найденное этим профессионалом знание, а именно символ, т.е. знание и та во многом иррациональная внесмысловая основа, которая привела человека к данному знанию. В судьбе героя-профессионала мы сталкиваемся со сверхсмысловым единством рационально-закономерного и случайного, свободы выбора личности и властью обстоятельств над ней, веры и знания. Так это же и есть символ, способный сформировать будущего профессионала. Ведь что связывает людей в единый народ, а профессионалов в профессиональную общность с ее традициями и ценностями, как не единство исторической и профессиональной судьбы. И разве профессиональное образование и воспитание патриота не есть приобщение к этой общности судьбы? Вплетая свою жизнь в судьбу профессионального сообщества, обучаемый становится не свободным от всего радикалом, которому

безразлично и это сообщество, и предмет профессионального труда, а носителем ценностей, т.е. веры и убеждений этого сообщества, обретает себя как субъекта профессионального труда. Итак, формирование как патриота своей страны, так и субъекта профессионального труда предполагает не трансляцию научных знаний как таковых, а приобщение человека к соответствующим символам в процессе профессионального обучения. Как показывают исследования научного сообщества, даже в нем максимальных успехов достигают ученые, которые не столько учатся у своих наставников методам научной работы и научным знаниям, сколько заражаются их убежденностью и верой в истинность занимаемой методологической позиции. В этой связи М. Полани вводит понятие «личностного знания». По мнению, М. Полани, искусство и умения могут «передаваться только посредством личного примера, от учителя к ученику». Основным условием такой передачи должно быть безграничное доверие ученика учителю [4, с. 87]. М. Полани пишет, что «хотя содержание науки, заключенное в ясные формулировки, преподается сегодня во всем мире в десятках новых университетов, неявное искусство научного исследования для многих из них остается неведомым. Европа, где 400 лет назад зародился научный метод, до сих пор является более продуктивной в плане науки, несмотря на то, что на некоторых других континентах на научные исследования определяется больше средств» [4, с. 87]. Основу личностного знания, по мнению М. Полани, составляет внутренняя убежденность человека в его истинности. «В подходе и Кеплера, и Эйнштейна, – пишет он – мы видим присутствие интеллектуальной страстности, подкрепленной убежденностью. Эти страстность и убежденность, приводившие их как к триумфам, так и к ошибкам, были для них чем-то личностным, даже если они были убеждены в их всеобщей значимости ...

То, что из их труда я сегодня принимаю как истинное, я принимаю лично, потому что и меня влечет страсть и убежденность, подобные тем, что влечет их» [4, с. 210].

Американский исследователь Э. Радд обнаружил, что «из 55 обследованных им лауреатов Нобелевской премии, живущих в США, 34 работали в молодости под руководством нобелевских лауреатов предшествующего поколения» [1, с. 143]. «Личная научная школа» напрямую формирует ученого как личность, поскольку под ее влиянием у него происходит становление ценностного отношения как к науке в целом, так и к отдельным ее сторонам, например к научным теориям, нормам, правилам, отношениям с людьми [1, с.191]. В одной из наших предыдущих публикаций мы доказываем, что адекватное и глубокое усвоение обучаемыми профессиональных знаний предполагает обязательное их приобщение к профессиональным ценностям [5].

Таким образом, овладение научными знаниями на высоком уровне предполагает также трансляцию ценностей и веры человека в эти знания и науку в целом. Без задействования символов, лежащих в основе науки, научные знания усваиваются поверхностно и неадекватно. Очень часто люди используют научные знания лишь как средство для подкрепления своих ценностей и символов, либо заучивают их механически, не связывая с ними свою жизнь и деятельность. Таким образом, адекватное усвоение научных знаний необходимо предполагает использование соответствующих символов в процессе образовательной деятельности. Именно так происходит образование научной аристократии. Если же мы не задействуем в ходе обучения символы, лежащие в основе науки (в данном случае западной науки), то научные знания обретают статус мертвого груза, лежащего в сознании обучаемых, который никак не задействуется в их реальной жизни и деятельности.

Кажущаяся беспристрастность и объективность науки в этой связи лишь вводят людей в заблуждение. В каком-то смысле абсолютизация науки как объективного и единственно истинного знания является надувательством, имеющим множество негативных последствий. К таким негативным последствиям относится, прежде всего, скрытая трансляция либерального западноевропейского символа, лежащего в основе западной науки, разрушительно воздействующего на многие исторически сложившиеся цивилизации и культуры. Итак, профессиональное образование, как и патриотическое воспитание, не должны опираться на научное знание как единственно достойное. Конечно, при изучении некоторых предметов научное знание вполне приемлемо и необходимо. Оно позволяет взглянуть на себя, свою культуру и общество со стороны, формирует неконформистскую и революционную позицию по отношению к сложившейся практике людей. Однако абсолютизация научного знания может привести и к негативным последствиям, о которых было сказано. В то же время символический принцип организации изучаемого материала практически никак не представлен в современном профессиональном высшем образовании. Задействование данного принципа может разрешить многие проблемы современного образования, касающиеся, прежде всего, формирования субъектности будущих профессионалов, а также воспитания патриотов и защитников своей страны. Особенно данный принцип уместен в преподавании таких новых дисциплин как «Основы российской государственности».

#### Заключение

Таким образом, в рамках нашего исследования мы пытались продемонстрировать негативные стороны абсолютизации принципа научности образования. Такого рода абсолютизация может привести к проблемам с формированием профессиональной субъектности в

процессе профессионального обучения, а также к появлению людей абсолютно безразлично относящихся к своей Родине, ее ценностям, культуре и истории. Особенно заметны недостатки научного принципа содержания образования становятся при преподавании дисциплин, призванных приобщать обучаемых к профессиональным ценностям и ценностям своей страны. Для разрешения подобных проблем необходимо задействовать не научный, а

символический подход в обучении и воспитании человека. Символический подход не отрицает науку и научные знания, а, наоборот, дополняет их раскрытием их собственных иррациональных чувственных оснований. Любой символ представляет собой диалектическое единство рационального и иррационального, определенного и неопределенного, веры и знания, субъекта и объекта. Данный подход, как и в целом теория символа, нуждаются в дальнейшей разработке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Allahverdjan A. G., Moshkova G. Ju., Jurevich A. V., Jaroshevskij M. G. Psychology of Science. Moscow: Moscow Psychological and Sociological Institute; 1998. 310 p. Russian (Аллахвердян А. Г., Мошкова Г. Ю., Юревич А. В., Ярошевский М. Г. Психология науки. М.: Моск. псих.-соц. ин-т., 1998. 310 с.).
2. Dekart R. Reasoning about the method. Moscow: AST, 2022. 416 p. Russian (Декарт Р. Рассуждения о методе : [сборник]. М. : Изд-во АСТ, 2022. 416 с.).
3. Losev A. F. Myth-Number-Essence. Moscow: Mysl'; 1994. 919 p. Russian (Лосев А. Ф. Миф – Число – Сущность. М.: Мысль, 1994. 919 с.).
4. Polani M. Personal knowledge. Moscow: Progress; 1985. 343 p. Russian (Полани М. Личностное знание. М. : Прогресс, 1985. 343 с.).
5. Smirnov M. Ju., Efremov E. G. Shmachilina-Sybenko S. V. Key characteristics of professional knowledge and their place in professional activity // Psihopedagogika v pravoohranitel'nyh organah 2020; 25(2): 218–224. Russian (Смирнов М. Ю., Ефремов Е. Г., Шмачилина-Цыбенко С. В. Ключевые характеристики профессиональных знаний и их место в профессиональной деятельности. Психопедагогика в правоохранительных органах. 2020; 25(2): 218–224).