



**НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК
ОМСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА**

**Том 3
Выпуск 3 (11)**

Омский государственный медицинский университет

«Научный вестник Омского государственного медицинского университета» - научно-

практический рецензируемый
медицинский журнал.

Сетевое издание.

Выходит 4 раза в год.

Основан в 2020 году.

Адрес редакции:

644099, Омская область,

г. Омск, ул. Ленина, 12, каб. 237

med@omgtu.ru

+7 (3812) 21-11-30

Зав. редакцией: Н.А. Николаев

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.science-med.ru Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Компьютерный набор и верстка:

К.А. Андреев

Литературный редактор:

И.Л. Шарапова

ISSN (Online) 2782-3024

Свидетельство о регистрации

СМИ ЭЛ № ФС 77 - 79095

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Н.А. НИКОЛАЕВ, д.м.н., доц.(Омск)

Редакционный совет

М.А. ЛИВЗАН, член-корр. РАН, д.м.н. (Омск) – председатель

О.В. КОРПАЧЕВА, д.м.н., доц. (Омск) – зам. председателя

Д.С. БОРДИН, д.м.н., проф. (Москва)

В.Д. ВАГНЕР, д.м.н., проф. (Москва)

О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

В.П. КОНЕВ, д.м.н., проф. (Омск)

А.В. КОНОНОВ, д.м.н., проф. (Омск)

Т. ЛЮКЕ, проф. (Бохум, Германия)

И.В. МАЕВ, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

А.И. МАРТЫНОВ, д.м.н., проф., академик РАН (Москва)

Г.И. НЕЧАЕВА, д.м.н., профессор (Омск)

О.Б. ОСПАНОВ, д.м.н., проф. (Астана)

Т. ШЕФЕР, проф. (Бохум, Германия)

Научные редакторы

Клиническая медицина: С.В. БАРИНОВ д.м.н., проф. (Омск), Г.И. НЕЧАЕВА, д.м.н., проф. (Омск), Е.Б. ПАВЛИНОВА, д.м.н., доц. (Омск)

Фундаментальная медицина: О.В. КОРПАЧЕВА, д.м.н., доц. (Омск)

Фармация и фармакология: Е.А. ЛУКША, к.фарм.н., доц. (Омск)

Микробиология: Н.В. РУДАКОВ, д.м.н., проф. (Омск)

Науки о здоровье и профилактическая медицина: В.Л. СТАСЕНКО, д.м.н., проф. (Омск)

Медицинская и биологическая статистика: Д.В. ТУРЧАНИНОВ, д.м.н., проф. (Омск)

Философские, гуманитарные и социальные науки: Л.А. МАКСМЕНКО, д.фил.н., доц. (Омск)

Работы молодых ученых и студентов: Т.П. ХРАМЫХ, д.м.н., доц. (Омск)

Члены редколлегии

Баринов С.В. (Омск), д.м.н., проф., Кравченко Е.Н. (Омск), д.м.н., проф., Савельева И.В. (Омск), д.м.н., доц., Викторова И.А. (Омск), д.м.н., проф., Друк И.В., (Омск) д.м.н., доц., Кореннова О.Ю. (Омск), д.м.н., проф., Морова Н.А. (Омск), д.м.н., проф., Овсянников Н.В. (Омск), д.м.н., доц., Гудинова Ж.В. (Омск), д.м.н., проф., Никитин Ю.Б. (Омск), к.ф.м.н., доц., Пасечник О.А. (Омск), д.м.н., доц., Плотникова О.В. (Омск), д.м.н., доц., Турчанинов Д.В. (Омск), д.м.н., проф., Ашвиц И.В. (Омск), д.м.н., доц., Говорова Н.В. (Омск), д.м.н., проф., Мордык А.В. (Омск), д.м.н., проф., Пузырева Л.В. (Омск), к.м.н., Рудаков Н.В. (Омск), д.м.н., проф., Стасенко В.Л. (Омск), д.м.н., проф., Ахмедов В.А.(Омск), д.м.н., проф., Шредер А.Ю. (Омск), к.п.н., доц., Акулинин В.А. (Омск), д.м.н., доц., Московский С.Н. (Омск), к.м.н., доц., Путалова И.Н. (Омск), д.м.н., проф., Русаков В.В. (Омск), д.м.н., доц., Храмых Т.П. (Омск), д.м.н., доц., Вьюшков Д.М. (Омск), к.м.н., Игнатъев Ю.Т. (Омск), д.м.н., проф., Хомутова Е.Ю. (Омск), д.м.н., доц., Кротов Ю.А. (Омск), д.м.н., проф., Ларькин В.И., (Омск), д.м.н., проф., Лебедев О.И. (Омск), д.м.н., проф., Антонов О.А. (Омск), д.м.н., доц., Белан Ю.Б. (Омск), д.м.н., проф., Павлинова Е.Б. (Омск), д.м.н., проф., Пискавков А.В. (Омск), д.м.н., проф., Котенко Е.Н. (Омск), к.п.н., доц., Максименко Л.А. (Омск), д.ф.н., доц., Мусохранова М.Б. (Омск), д.ф.н., к.п.н., доц., Усов Г.М. (Омск), д.м.н., доц., Григорович Э.Ш. (Омск), д.м.н., доц., Ломиашвили Л.М. (Омск), д.м.н., проф., Скрипкина Г.И. (Омск), д.м.н., доц., Стафеев А.А. (Омск), д.м.н., проф., Сулимов А.Ф. (Омск), д.м.н., проф., Худорошков Ю.Г. (Омск), к.м.н., доц., Василевская Е.С. (Омск), к.м.н., доц., Ефременко Е.С. (Омск), д.м.н., доц., Индутный А.В. (Омск), д.м.н., доц., Лукша Е.А. (Омск), к.ф.н., доц., Орлянская Т.Я. (Омск), д.б.н., доц., Степанова И.П. (Омск), д.б.н., проф., Фоминых С.Г. (Омск), д.м.н., доц., Деговцов Е.Н. (Омск), д.м.н., доц., Дзюба Г.Г. (Омск), д.м.н., доц., Новиков Ю.А. (Омск) д.м.н., доц., Полуэктов В.Л. (Омск), д.м.н., проф., Цуканов А.Ю. (Омск), д.м.н., проф., Черненко С.В. (Омск) к.м.н., доц.

Оглавление

Оксузян А.В., Бутолин Е.Г., Ишина Е.А. ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА СИАЛОГЛИКОПРОТЕИНОВ В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЕ В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИИ.....	3
Зайцева А.П., Плотникова О.В. АНАЛИЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЖЕНЩИН–РАБОТНИЦ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ.....	17
Цускман И.Г., Турчанинов Д.В. АЛИМЕНТАРНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ОБОСНОВАНИЕ МЕР КОРРЕКЦИИ ПИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ СТАРШИХ ВОЗРАСТОВ.....	29
Савченко О.А., Плотникова О.В. , Костюк И.И., Ступа С.С. РОЛЬ СПЕЦИАЛИСТОВ МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В ПОДДЕРЖАНИИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ НАСЕЛЕНИЯ	34
Цускман И.Г., Степанова Л.В., Сергеева Е.Д., Шоронова А.Ю. РОЛЬ ВОСПИТАТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ В ЛИЧНОСТНОМ РАЗВИТИИ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ.....	43
Логинава В.И., Набока М.В. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПОЛИКЛОНАЛЬНОСТЬ, КАК ФАКТ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРОТИВООПУХОЛЕВОМУ ЛЕЧЕНИЮ	49
Мемус К.П., Храмых Т.П. ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ: ИСХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У РЕЦИПИЕНТА	57
Минеева А.А., Макарова Л.В. РОЛЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	74
Надярная К.К., Матненко Т.Ю. ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ И ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ С АНГИОГРАФИЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ.....	86
Добровольская Т.В. СОЗНАНИЕ И ЕГО ПРОТИВОРЕЧИЯ.....	95
Андреев К.А., Горбенко А.В., Локтев А.П., Федорин М.М., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. ЭВОЛЮЦИЯ НАУЧНЫХ ПОЗНАНИЙ О ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	102

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА СИАЛОГЛИКОПРОТЕИНОВ В ТКАНЯХ КРЫС ПРИ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЕ В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИИ

Оксузян А.В., Бутолин Е.Г., Ишина Е.А.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

Авторы:

Оксузян Артур Валериевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия. Artur3ost@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5901-615X>

Бутолин Евгений Германович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-3312-4689>

Ишина Елена Андреевна, студентка 4 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-1769-8655>

Автор, ответственный за переписку:

Оксузян Артур Валериевич, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. Artur3ost@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-3-16

Цель исследования: сравнить особенности обмена сиалогликопротеинов в тканях печени, желудка и тонкой кишки крыс, находящихся на фруктозообогащенной диете в условиях иммобилизационного стресса и без него. **Материалы и методы.** Эксперименты проведены на 64 взрослых белых беспородных крысах-самцах массой 180-230г. в течение 90 дней в условиях вивария. Подопытных животных кормили специальной фруктозообогащенной диетой, а иммобилизационный стресс воспроизводили по методу Тиграняна Р.А. (1985) в течение 35 дней. Статистическую обработку данных, полученных в ходе проведенных опытов, проводили с использованием непараметрических методов оценки, с использованием программ Microsoft Excel; «Statistica 12.0» фирмы Statsoft. **Результаты и обсуждения.** В ходе исследования сформировалась экспериментальная модель неалкогольной жировой болезни печени, которая подтвердилась гистологическими исследованиями. Кроме этого, выявлен рост трансаминаз и дислипидемия в обеих исследуемых сериях. В углеводном обмене во всех группах наблюдения выявлено повышение инсулина и С-пептида на фоне гипергликемии. При этом у лабораторных животных, находящихся на фруктозной диете, в условиях иммобилизационного стресса отмечался высокий уровень глюкокортикоидов на протяжении всего опыта. **Заключение.** Исходя из этого, в изучаемых тканях наблюдались метаболические изменения, направленные в сторону синтеза сиалогликопротеинов у опытных животных, длительно получавших пищу, обогащенную фруктозой, в отличие от крыс, находящихся на высокофруктозной диете с одновременной иммобилизацией, у которых преобладали процессы распада в тканях желудка и тонкой кишки.

Ключевые слова: диета, фруктоза, стресс, сиалогликопротеины.

PECULIARITIES OF SIALOGLYCOPROTEIN METABOLISM IN RAT TISSUES UNDER HIGH-CALORIE DIET UNDER IMMOBILIZATION CONDITIONS

A.V. Oksuzyan, E.G. Butolin, E.A. Ishina

Izhevsk State Medical Academy

Purpose of the study: to compare the features of sialoglycoprotein metabolism in the liver, stomach and small intestine tissues of rats on a fructose-enriched diet under immobilization stress and without it. Materials and Methods. Experiments were performed on 64 adult white males mongrel rats weighing 180-230 g for 90 days in vivarium conditions. The experimental animals were fed a special fructose-enriched diet, and immobilization stress was reproduced according to the method of Tigranyan R.A. (1985) for 35 days. Statistical processing of the data obtained during the experiments was carried out using nonparametric methods of evaluation, using Microsoft Excel; "Statistica 12.0" by Statsoft. Results and Discussion. During the study, an experimental model of non-alcoholic fatty liver disease was formed, which was confirmed by histologic studies. In addition, an increase in transaminases and dyslipidemia was detected in both study series. In carbohydrate metabolism in all observation groups, an increase in insulin and C-peptide on the background of hyperglycemia was revealed. At the same time, in laboratory animals on fructose diet, under immobilization stress conditions, a high level of glucocorticoids was observed throughout the whole experiment. Conclusion. On this basis, metabolic changes were observed in the studied tissues, directed towards the synthesis of sialoglycoproteins in the experimental animals, long-term receiving food enriched with fructose, in contrast to the rats on high-fructose diet with simultaneous immobilization, in which the decay processes in the tissues of stomach and small intestine prevailed.

Keywords: diet, fructose, stress, sialoglycoproteins.

Список сокращений:

ОСК-общие сиаловые кислоты,
АЛТ-аланинаминотрансфераза,
АСТ-аспартатаминотрансфераза,
ТГ-триглицериды,
ЛПНП-липопротеины низкой плотности,
ЛПВП-липопротеины высокой плотности,
ОХС-холестерин,
ЩФ- щелочная фосфатаза,
ИА-индекс атерогенности,
СА-сиалидаза

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день является актуальной проблема питания, которое представляет собой основной элемент образа жизни, контролируемый человеком и тем самым непосредственно влияющий на его здоровье. В связи с этим, особый интерес представляют экспериментальные исследования по моделированию ожирения у животных,

позволяющие понять причины развития и прогрессирования метаболических нарушений, при которых одним из осложнений является неалкогольная жировая болезнь печени. Данная нозология развивается, когда более 5% массы органа составляет жир, накапливаемый в гепатоцитах в виде триглицеридов. По литературным данным известно, что ежедневное

кормление крыс пищей, содержащей высокое содержание углеводов, в частности фруктозы, способствует развитию инсулинорезистентности, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемии [8,4]. В то же время, учеными изучается проблема стресса, так как интенсивность воздействия различных факторов на организм человека значительно увеличивается. При стрессогенных воздействиях в реализацию вовлекаются многие компоненты функциональной системы, обеспечивающей адаптационно-приспособительные функции организма. Нарушения всех видов обмена при неалкогольной жировой болезни печени, а также при действии различных стрессогенных факторов приводят к возникновению многих заболеваний, в том числе желудочно-кишечного тракта. На данный момент выявлена корреляция между наличием обменных заболеваний у пациентов и вероятности встречаемости у них поражений данных органов [15]. Но при этом не изучены биохимические механизмы изменений в обмене биополимеров соединительной ткани, в частности сиалогликопротеинов, в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки, концевыми молекулами которых являются сиаловые кислоты.

ЦЕЛЮЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось сравнить особенности обмена сиалогликопротеинов в тканях печени, желудка и тонкой кишки крыс, находящихся на высококалорийной диете в условиях иммобилизационного стресса и без него

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 64 взрослых белых беспородных крысах-самцах массой 180-230г. в течение 90 дней в условиях вивария. Подопытных животных кормили в течение 35 дней специальной фруктозообогащенной диетой, содержащей 20,7% белка (в виде казеина), 5% жира (сало), 60% углеводов (фруктоза), 8% клетчатки, 5% минеральной и 1% витаминной смеси, а в

последующие дни они были переведены на стандартный рацион питания [8]. Моделирование неалкогольной жировой болезни печени оценивали по наличию одновременно 3-х факторов: стеатоза печени, дислипидемии в сыворотке крови и увеличение массы тела животного. Иммобилизационный стресс воспроизводили по методике [9, 13], которая заключалась в двухчасовой фиксации крыс на спине в течение 35 дней. Контролем явились 16 лабораторных животных, содержащиеся на обычном рационе вивария. В динамике на 21, 35, 60 и 90 сутки наблюдения их декапитировали под кратковременным эфирным наркозом. При проведении опытов соблюдали положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным (одобрительная форма комитета по биомедицинской этике от 16 февраля 2010 г., аппликационный № 200). В указанные дни в сыворотке крови лабораторных крыс с помощью стандартных наборов определялись: общие сиаловые кислоты, сиалидаза, инсулин, кортикостерон, С-пептид, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, холестерин, индекс атерогенности, а в гомогенатах печени, слизистом секрете и стенке желудка и тонкой кишки – общие сиаловые кислоты с использованием тест-системы «Сиалотест Эко сервис» и сиалидазную активность по методу И.В. Цветковой и соавт. (1968) в модификации П.Н. Шараева и соавт. (1993) [12]. Для морфологического подтверждения развития моделируемого патологического процесса выполняли гистологическое исследование печени. Статистическую обработку данных, полученных в ходе проведенных опытов, проводили с использованием непараметрических методов оценки, с использованием программ Microsoft Excel; «Statistica 12.0» фирмы Statsoft. В

группах выборки оценивали следующие параметры: значения медианы, нижний и верхний квартили. Определение значимости различий полученных данных (p) в сравниваемых выборках проводили по критерию Манна-Уитни. Различия между показателями считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$. Коэффициент корреляции (r) для пар вариант считали по формуле Спирмена, уровень достоверности принимали равным $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

На гистологических срезах препаратов печени крыс, находящихся на фруктозообогащенной диете, выявлялись выраженная зернистость цитоплазмы, «гликогенные» ядра отдельных гепатоцитов, увеличение количества купферовских клеток с развитием жировой дистрофии и нарушением клеточной организации к 90 дню (рис. 1). В группе наблюдения животных, находящихся на фруктозообогащенной диете в условиях иммобилизационного стресса на микропрепаратах печени наблюдались признаки дистрофии, проявляющиеся в первой половине эксперимента на 21 и 35

дни, характеризующиеся инфильтрацией жировыми каплями в строуму органа, вакуолизацией отдельных гепатоцитов, а к 60 суткам появлением расширения синусоида, «гиалиновых» ядер гепатоцитов, некрозом отдельных гепатоцитов. При этом к 90 дню отмечалось разрастание фиброзной ткани (рис.2).

В условиях фруктозообогащенной диеты в сыворотке крови крыс визуализировался достоверный рост концентрации холестерина до 35 дня, а затем к 90 суткам наблюдения отмечалось их снижение от контроля (табл. 1). Показатель липопротеинов низкой плотности уменьшался в динамике наблюдения с достоверными значениями на 21, 35 и 90 сутки диеты. Одновременно с этим, статистически выраженные изменения липопротеинов высокой плотности выявлялись на 35 день эксперимента и снижение к 90 дню от контроля, а на 60 день выявилась сильная положительная корреляционная взаимосвязь между вышеуказанными показателями ($r=0,8$; $p=0,017$).

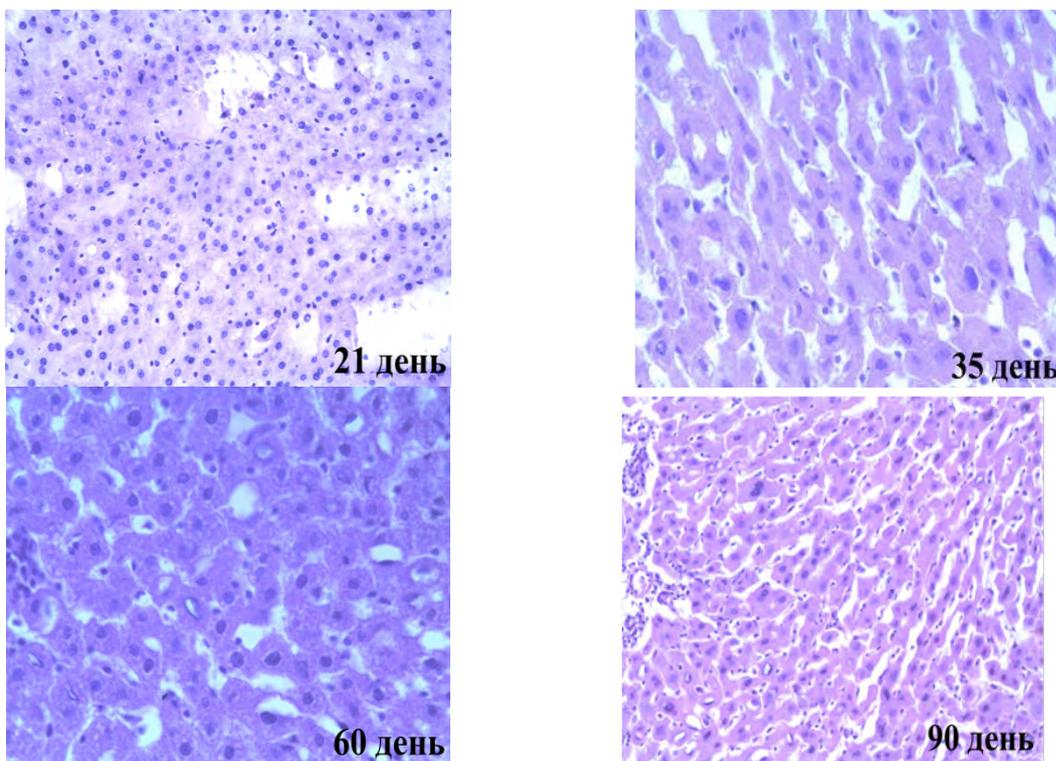


Рис.1. Морфологическая характеристика печени крыс в динамике при фруктозообогащенной диете

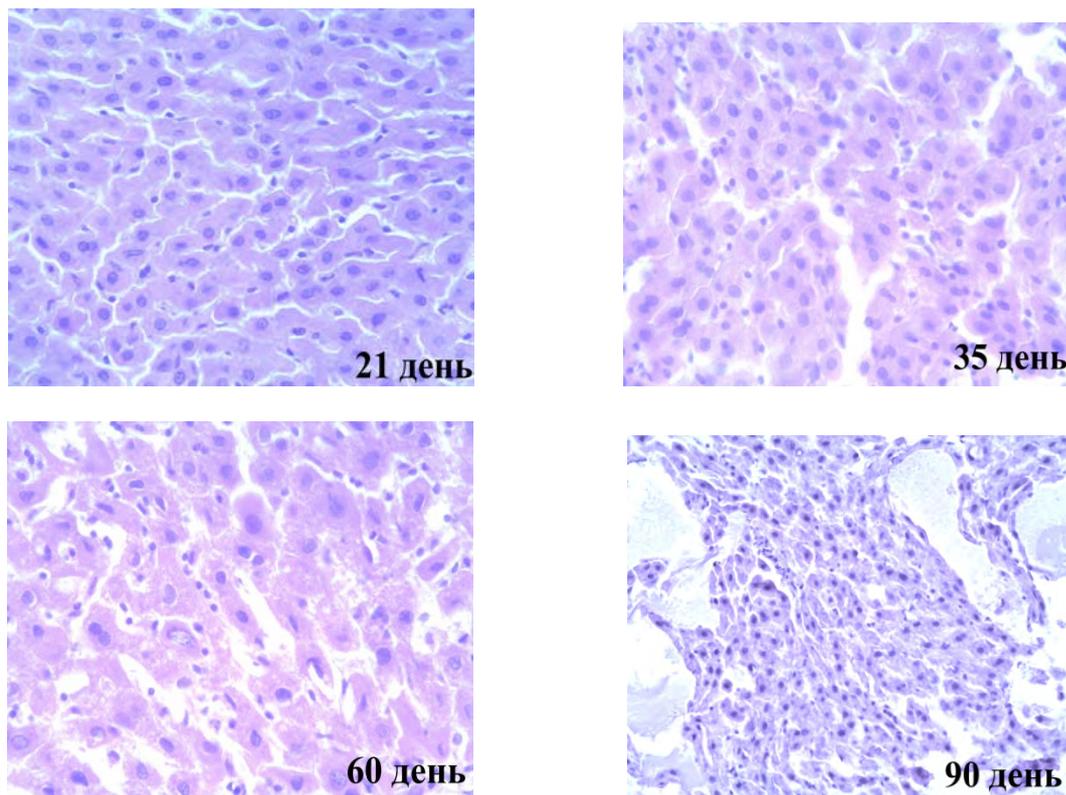


Рис.2. Морфологическая характеристика печени крыс, находящихся на фруктозообогащенной диете в условиях иммобилизационного стресса.

Таблица 1. Изменение показателей липидного и углеводного спектров крови крыс на фруктозообогащенной диете

Показатели	Контроль	Дни опыта			
		21	35	60	90
холестерин, ммоль/л	0,92 [0,88;0,98]	1,31 [0,91;1,73] +42,1%	1,39 [1,15;1,78]* +50,8%	1,42 [0,66;1,96] +54,3%	0,78 [0,68;0,92]* -15%
липопротеины низкой плотности, ммоль/л	0,7 [0,65;0,75]	0,46 [0,28;0,66]* -34,5%	0,40 [0,27;0,53]* -42,7%	0,58 [0,27;0,90] -17,9%	0,17 [0,09;0,23]* -76,4%
липопротеины высокой плотности, ммоль/л	0,51 [0,46;0,56]	0,65 [0,45;0,94] +28%	0,75 [0,61;0,97]* +49%	0,62 [0,24;0,87] +21,8%	0,43 [0,37;0,47]* -15,3%
триглицериды, ммоль/л	0,43 [0,38;0,48]	0,46 [0,37;0,60] +6,6%	0,47 [0,39;0,55] +8,7%	0,51 [0,34;0,65] +17,3%	0,42 [0,34;0,49] -1,7%
глюкоза, ммоль/л	5,2 [5,1;5,3]	7,67 [7,19;8,01]* +45,7%	8,7 [7,69;10,3]* +65,2%	7,99 [7,54; 8,46]* +51,9%	6,7 [6,48;6,95]* +27,5%
инсулин, мМе/л	1,9 [1,6;2,3]	2,7 [2,3;3,3]* +42,1%	2,4 [1,45;3,7] +26,3%	6,56 [3,4;8,5]* +246,3%	3,65 [3,35;4]* +92,1%
С-пептид, пмоль/л	1396.15 [940.4;1681.5]	2171.5 [2156; 2198]* +55,5%	1952,65 [1595; 2442] +39,9%	2128,37 [2016; 2254]* +52,4%	2160,1 [2017; 2362]* +54,7%

Примечание: достоверность различий между опытом и контролем: * - $p < 0,05$.

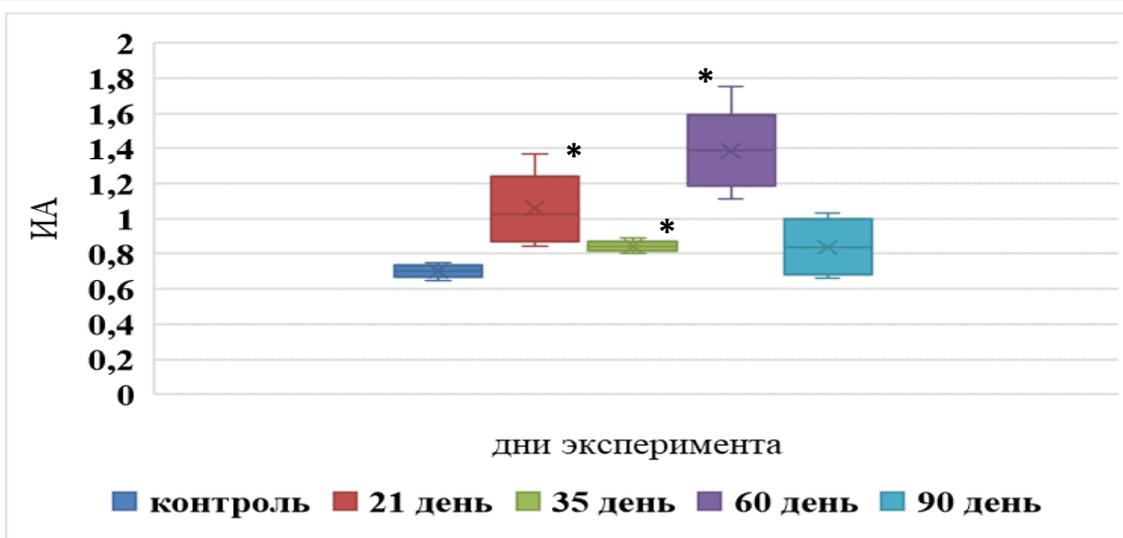


Рис.3. Динамика индекса атерогенности крови крыс в условиях фруктозообогащенной диеты на протяжении эксперимента.

Результаты опытов с высокофруктозной диетой показали, что индекс атерогенности у опытных крыс (ИА= (усл. ед.) = (ОХС – ЛПВП) / ЛПВП) увеличивался на протяжении всего эксперимента, но при этом наблюдался достоверный рост ЛПНП на 35 сутки, а концентрация триглицеридов при этом приближалась к контрольным значениям (рис.3; табл.1). На протяжении всего эксперимента уровень глюкозы достоверно был выше значений интактных животных. При этом наибольший показатель гормона инсулина был зафиксирован на 35 день диеты. Одновременно количество С-пептида было выше уровня значений интактных грызунов (табл.1).

В условиях фруктозообогащенной диеты у крыс, подверженных иммобилизационному стрессу, в сыворотке крови наблюдается достоверный рост концентрации холестерина до 60 дня, а затем к 90 суткам наблюдения приближение данного значения к контролю. Показатель липопротеинов низкой плотности достоверно уменьшался на протяжении всей динамики опыта.

Статистически значимые изменения липопротеинов высокой плотности отмечались на 35 и 90 дни эксперимента, при этом на 35 день - максимальное повышение относительно контроля и снижение на 90 день, оставаясь выше контрольных значений. При этом концентрация триглицеридов сначала снижалась к 21 дню и в этот срок положительно сильно коррелировала с уровнем холестерина сыворотки крови ($r=0,8$; $p=0,017$), а затем к концу опыта - 90 суткам возросла (табл.2). В ходе эксперимента над животными, находящимися на фруктозном питании и подверженных иммобилизации было выявлено, что индекс атерогенности у опытных крыс увеличивался на протяжении всего эксперимента с максимальным значением на 60 день (табл.2; рис. 4). Одновременно с этим, в течение всего эксперимента наблюдался устойчивый рост глюкозы в сыворотке крови лабораторных крыс с преобладанием на 35 сутки. Кроме этого, уровень инсулина и С-пептида имели тенденцию к росту к 21 дню опытов (табл.2)

Таблица 2. Изменение показателей липидного и углеводного спектра крови крыс на фруктозообогащенной диете и в условиях иммобилизационного стресса.

Показатели	Контроль	Дни опыта			
		21	35	60	90
холестерин, ммоль/л	0,92 [0,89;0,95]	1,03 [0,96;1,12] +12,7%	1,38 [1,19;1,59]* +50,8%	1,26 [1,1;1,43]* +36,95%	1,01 [0,91;1,1]* +10,7%
липопротеины высокой плотности, ммоль/л	0,51 [0,47;0,54]	0,55 [0,51;0,6]* +9,4%	0,75 [0,65;0,86]* +49%	0,56 [0,45; 0,67] +10,4%	0,58 [0,52;0,65]* +15,6%
липопротеины низкой плотности, ммоль/л	0,7 [0,67;0,74]	0,33 [0,29;0,37]* -53,2%	0,42 [0,32;0,53]* -40%	0,5 [0,39;0,61]* -29 %	0,15 [0,05;0,21]* -79,3%
триглицериды, ммоль/л	0,43 [0,4;0,47]	0,36 [0,3;0,42]* -16,7%	0,47 [0,43;0,52] +8,6%	0,46 [0,38;0,53] +5,2%	0,63 [0,52;0,75]* +46,5%
глюкоза, ммоль/л	5,2 [5,1;5,3]	6,9 [5,87;7,94] +13,1%	8,32 [7,77;8,86]* +59,2%	7,41 [6,95; 7,9]* +40,7%	6,72 [6,48;6,95]* +27,5%
инсулин, мМе/л	1,8 [1,5;2,1]	3,25 [0,1;6,5] +83,3%	4,8 [2,5;7,4]* +766%	15,6 [7,2;20,9]* +172,2%	3,9 [2,7;4,7]* +116,6%
С-пептид, пмоль/л	994 [664,1;1227,6]	3095,6 [2349; 4338]* +211,4%	2544,8 [1925; 3180]* +156,1%	1374,275 [821,4; 1846] +38,3%	1141,3 [641,6; 1574] +14,8%

Примечание: достоверность различий между опытом и контролем: * - $p < 0,05$.

Исходя из вышеописанного, у экспериментальных животных, находящихся на диете с высоким содержанием фруктозы, отмечались признаки ожирения с морфологически подтвержденным неалкогольным стеатогепатитом, что согласуется с результатами исследований многих авторов по распространенности клинических форм неалкогольной жировой болезни печени при ожирении [3]. Кроме того, в сыворотке крови животных опытной группы увеличивалась концентрация общего холестерина, триглицеридов по сравнению с контрольной группой, однако различия не достигали статистической значимости по уровню триглицеридов. Во многих исследованиях при кормлении лабораторных крыс фруктозой уже через

четыре недели наблюдался рост концентрации триглицеридов. При этом повышение массы тела у них не визуализировалось ни через четыре недели, ни в более поздние сроки. Фруктоза в отличие от глюкозы не вызывает секреции инсулина из панкреатических β -клеток, возможно, из-за отсутствия переносчика для фруктозы (GLUT5) в β -клетках. Она не стимулирует секреции лептина, однако имеет возможность активировать липогенез в печени [2]. В нашем исследовании уровень глюкозы в сыворотке крови лабораторных животных имел тенденцию к росту с одновременным повышением инсулина и С-пептида в течение всей динамики наблюдения с максимальными значениями во второй половине. Более высокие концентрации глюкозы у крыс могут быть обусловлены образованием ее

из фруктозы за счет глюконеогенеза, а также развитием инсулинорезистентности. Включение фруктозы в метаболизм через фруктозо-1-фосфат минует стадию, катализируемую фосфофруктокиназой, которая является пунктом метаболического контроля скорости катаболизма глюкозы [6]. Этим обстоятельством можно объяснить,

почему увеличение количества фруктозы ускоряет в печени процессы, ведущие к синтезу жирных кислот, а также их этерификацию с образованием триглицеридов [10]. В ходе ее метаболизма происходит бесконтрольное накопление двух- и трехуглеродных молекул, которые используются в процессе липогенеза [11].

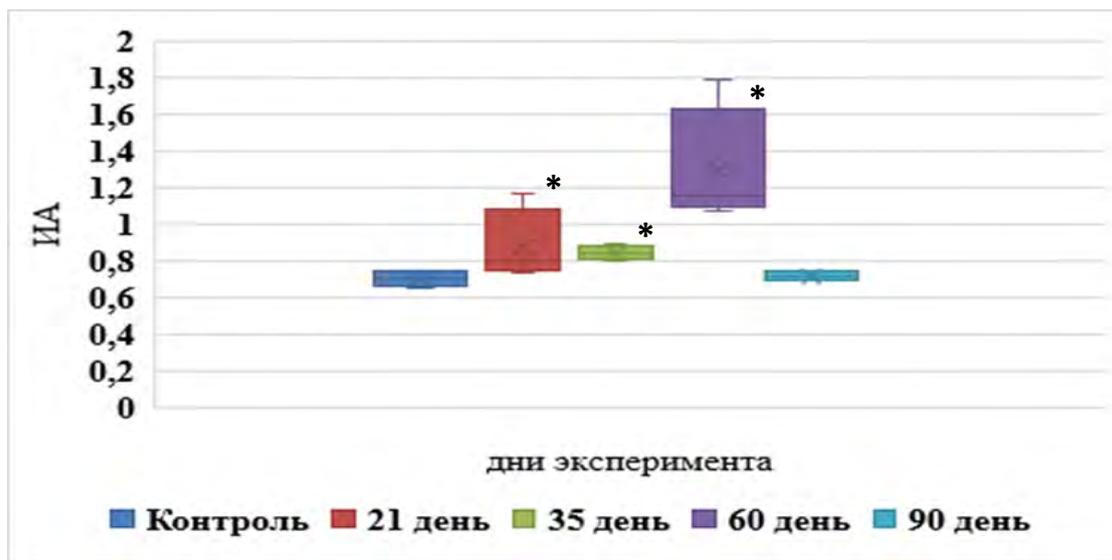


Рис.4. Динамика индекса атерогенности (ИА) крови крыс в условиях фруктозообогатенной диеты и иммобилизационного стресса на протяжении эксперимента.

Динамика трансаминаз в сыворотке крови животных, находящихся на фруктозообогатенной диете визуализировала циркадный рост АСТ до 90 дня с максимумом на 35 день, соответственно на 52,1%, ($p=0,013$), тогда как показатель АЛТ имел тенденцию на протяжении эксперимента достоверно сохраняться ниже значения интактных животных, наиболее выражено на 90 сутки, а именно на 45,4% ($p=0,0008$). Между АЛТ и АСТ на 35 день выявлена сильная прямая корреляция ($r=0,9$; $p=0,0009$). Однако отмечался рост ЩФ с максимумами на 21 и 90 дни, а именно на 61,6% ($p=0,0008$) и 64,4% ($p=0,0008$). При этом показатель гамма-глутамилтранспептидазы значимо увеличивался только на 35 и 60 сутки, соответственно на 20% ($p=0,0009$) и на 14,7% ($p=0,004$) от контроля. Между анализируемыми показателями гамма-

глутамилтранспептидазы и АСТ выявлена сильная отрицательная корреляция на 90 день ($r=-0,9$; $p=0,002$). Концентрация кортикостерона в крови крыс, находящихся на фруктозной диете, была близка к значениям контрольных животных.

Показатели трансаминаз в сыворотке крови крыс, находящихся на фруктозообогатенной диете в условиях иммобилизационного стресса, отмечали максимальное увеличение АСТ на 21 сутки на 142,9% ($p=0,0009$) от значений интактных животных, тогда как показатель АЛТ изменялся фазно: до 35 дня снижался на 55,2% ($p=0,0009$), на 60 сутки вновь возрастал на 22,3% ($p=0,013$) от значения контроля и вновь к 90 суткам уменьшался на 23,6% ($p=0,0009$). Однако отмечалось достоверное повышение ЩФ на протяжении всего эксперимента с максимумами на 35 и 60

дни опыта, а именно на 89,7% ($p=0,0009$) и 82,8% ($p=0,0009$), соответственно от контроля. Анализируемые показатели ЩФ, АЛТ и АСТ установили корреляционные зависимости: на 21 день ($r=0,8$; $p=0,017$) (между ЩФ и АЛТ) - сильная прямая связь, а также на 21 и 35 сутки ($r=0,8$; $p=0,017$) (между ЩФ и АСТ) – сильная положительная корреляция и на 60 сутки ($r= -0,8$; $p=0,017$) – обратно пропорциональная зависимость. При этом значение гамма-глутамилтранспептидазы значимо возросло на 35 сутки на 28,7% ($p=0,0009$) от значения интактных крыс и сильно коррелировало с ЩФ: отрицательно - на 21 сутки ($r= -0,8$; $p=0,017$) и положительно на 60 день ($r=0,8$; $p=0,017$). Концентрация кортикостерона в крови крыс, находящихся на фруктозной диете, была близка к значениям контрольной группы, с достоверным значением только

на 35 день и составила 382,9 нмоль/л, что 22,6% ($p= 0,008$) выше контроля. Таким образом, рост АСТ в группе опытных крыс, получавших фруктозообогащенную диету, является маркером повреждения, при этом уменьшение АЛТ может быть связано, с тем, что фермент АЛТ более специфичен для печени, в сравнении с АСТ, так как последний может быть обнаружен в скелетной и сердечной мышцах, эритроцитах и других тканях. Например, в своих исследованиях Д.И. Гавриленко (2017) показал, что, активность АСТ в эритроцитах примерно в 15 раз выше, чем в сыворотке крови, поэтому внутрисосудистый гемолиз эритроцитов вызывает повышение активности АСТ. Вследствие чего, непропорциональное или изолированное повышение АСТ может быть причиной повреждение скелетной или сердечной мышцы [5].

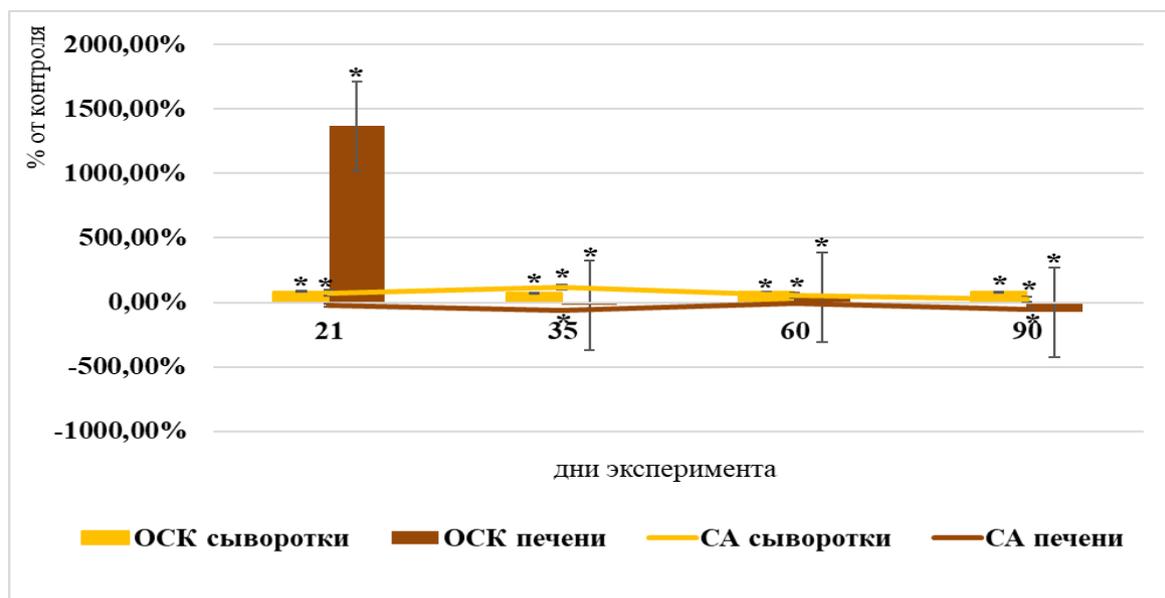


Рис.5. Изменение содержания общих сialовых кислот (ОСК) и сialидазной активности (СА) в сыворотке крови и в печени крыс на фруктозообогащенной диете (достоверность различий между опытом и контролем: * - $p < 0,05$).

В сыворотке крови лабораторных животных показатели ОСК были выше значения контроля на протяжении всей динамики опытов с максимумами на 21 и 90 дни, соответственно на 84,7% ($p=0,0008$) и 83,8% ($p=0,0008$) с параллельным ростом уровня СА до 60 дня с преобладанием на 35 сутки на 120% ($p=0,0008$) от контрольных значений. В гомогенатах печени метаболизм сиалогликопротеинов (СГП) изменялся фазно: выраженный рост на 21 день – на 1367% ($p=0,0008$), а затем снижение на 35 день – на 20,2% ($p=0,0383$), повышение на 60 сутки – на 42,4% ($p=0,0035$), и вновь уменьшение на 90 сутки на 76,3% ($p=0,0008$) от контроля. Активность сиалидазных ферментов статистически значимо понижалась на 35 и 90 дни, соответственно на 60,2% ($p=0,0033$) и 51,1% ($p=0,0067$) от значения контрольных животных (рис.5). В слизистых наложениях желудка лабораторных крыс количество сиаловых кислот постепенно возрастала и к 60 дню значение составило 15,8 ммоль/кг сырой ткани, что выше на 128,3% ($p=0,0007$) по отношению к контролю.

При этом активность сиалидазных ферментов была достоверно низкой к 90 дню наблюдения в сравнении с показателем интактных грызунов и к этому дню проанализирована обратная корреляционная связь ($r= -0,8$; $p=0,017$). В стенке желудка лабораторных крыс отмечался выраженный рост на 2219% ($p=0,0007$) на 21 день, а затем резкое их снижение с приближением к контрольным значениям. Динамика изменения количества сиалидазы имела скачкообразный характер: резко снижалась к 35 дню – на 25,2% ($p=0,0006$), затем повышалась к 60 суткам и вновь достоверно уменьшалась к 90 дню – на 37,4% ($p=0,0006$) от контроля. В слизи тонкой кишки опытных животных, находящихся на фруктозообогащенной диете, содержание сиаловых кислот максимально возросло на 60 день - на

459,9% ($p=0,0008$), а уровень сиалидазы статистически значимо уменьшался с 21 дня до конца срока наблюдения с максимумом снижения на 35 день опыта от значения интактных животных, соответственно на 64,1% ($p=0,0007$). В интестинальной стенке крыс визуализировалось резкое повышение уровня ОСК на 21 день, а именно на 2199% ($p=0,0008$) от значения группы сравнения, затем значительное его снижение, но при этом изучаемый показатель оставался выше контроля на 95,7%. ($p=0,0008$), а в остальные дни достоверных изменений не отмечалось. При этом активность сиалидазных энзимов в стенке тонкой кишки крыс значимо не изменялось, но данный показатель отрицательно коррелировал с ОСК на 60 сутки ($r= -0,8$; $p=0,017$).

Таким образом, в сыворотке крови опытных животных, находящихся на фруктозообогащенной диете, отмечалось преобладание процессов десИАлирования, что подтверждается ростом общих сиаловых кислот и сиалидазной активности, при этом в гомогенатах печени, наоборот выявлялся анаболизм изучаемых биополимеров соединительной ткани. Как известно, повышение сиаловых кислот, в сравнении с С-реактивным белком, более специфично для метаболического синдрома, независимо от индекса массы тела. При этом экспериментально изучена способность гликопротеинов в зоне воспаления внесосудисто связываться с молекулами тропоколлагена и способствовать тем самым фибриллогенезу на более поздних стадиях гепатостеатоза [14]. В тканях желудка и тонкой кишки доминировали процессы синтеза и накопления сиалогликопротеинов, что может быть связано с ростом инсулина в сыворотке крови лабораторных крыс и возможным ингибированием всех процессов переваривания на фоне воспалительно-дистрофических изменений слизистой оболочки желудка и тонкой кишки, компенсируемая конъюгацией

моносахаров, а также вероятного преобладания гипокINETической интестинальной дискинезии тонкой кишки со снижением эвакуации и формированием дуоденостаза и гастро-дуоденального рефлюкса [7, 16].

Уровень сиаловых кислот в сыворотке крови лабораторных животных возрастал в течение всей динамики высокофруктозной диеты на фоне иммобилизации с преобладанием на 21 день на 68,6% ($p=0,0008$) от контроля. При этом активность сиалоразрушающих ферментов была также выше показателя интактных грызунов до конца срока наблюдения с наибольшим показателем на 35 сутки, что на 94% ($p=0,013$) больше контроля. Содержание ОСК в гомогенатах печени лабораторных животных сохранялось на протяжении всего эксперимента достоверно ниже контрольных значений

с наибольшим уменьшением на 35 и 90 сутки, соответственно на 25,1% ($p=0,0017$) и 29,5% ($p=0,013$). Одновременно с этим, показатель СА значимо снижался только на 35 день на 51,1% ($p=0,012$) от контроля, а в остальные дни практически не изменялся. В слизи желудка лабораторных крыс количество общих сиаловых кислот возрастала и к 60 суткам была на 1847,7% ($p=0,0008$) выше по отношению к контрольным значениям. Одновременно с этим, повышался уровень сиалидазы с достоверным максимумом к вышеуказанному сроку на 40% ($p=0,0008$) от показателей интактных крыс, а также выявлена обратная сильная корреляционная связь между вышеописанными показателями на 35 день ($r=-0,8$; $p=0,017$) (рис.6).

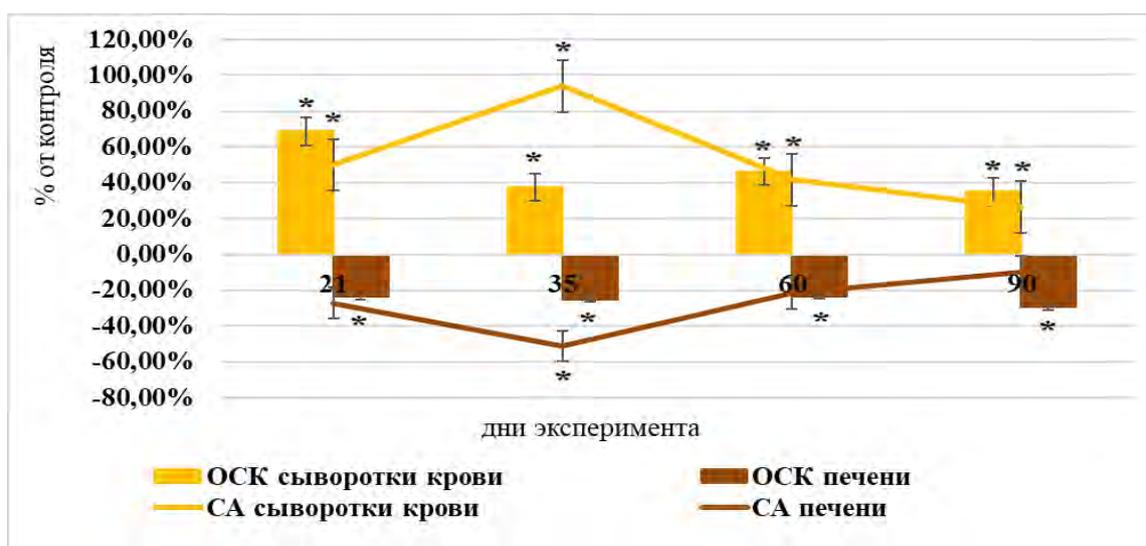


Рис.6. Изменение содержания общих сиаловых кислот и сиалидазной активности в сыворотке крови и в печени крыс на фруктозообогащенной диете в условиях иммобилизационного стресса (достоверность различий между опытом и контролем: * - $p < 0,05$).

При этом в стенке желудка отмечался выраженный рост ОСК до 61 ммоль/кг сырой ткани, что составляет на 1488,2% ($p=0,0006$) от значений опытных животных, а активность сиалидазных энзимов была значимо ниже контроля на 35 сутки на 42% ($p=0,0009$). Кроме этого, в исследуемой ткани между ОСК и СА наблюдалась отрицательная корреляция на 21 день ($r=-0,8$; $p=0,017$). В слизистом

секрете тонкой кишки лабораторных крыс содержание общих сиаловых кислот в первой половине фруктозообогащенной диеты на фоне иммобилизационного стресса снижалось к 21 дню на 34% ($p=0,037$), а затем максимально возрастало к 60 суткам на 48,7% ($p=0,0008$) от показателя контрольных грызунов, а значение фермента сиалидазы достоверно

уменьшалось к концу срока наблюдения с выраженной активностью на 60 день опыта от контрольных значений, соответственно на 37,1% ($p=0,01$). В стенке тонкой кишки лабораторных крыс отмечался значимый рост ОСК на 35, 60, 90 сутки, соответственно на 786,2% ($p=0,0008$), 1326% ($p=0,0008$) и 1225% ($p=0,0008$) от показателя группы сравнения. Одновременно уровень СА значимо возрастал только на 21 день на 40,8% ($p=0,03$) от контроля (рис.6). Исходя из вышеописанного, можно сделать вывод о том, что в сыворотке крови и гомогенатах печени лабораторных крыс, находящихся на фруктозообогащенной диете в условиях иммобилизационного стресса преобладали процессы катаболизма сиалогликопротеинов. В изучаемых тканях желудка они были более выражены по сравнению исследуемыми гомогенатами тонкой кишки. Вышеуказанные изменения подтверждаются полученными ранее данными о частоте поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter Pylori*, у больных с метаболическими нарушениями на фоне иммобилизационного стресса

индуцирующего выброс глюкокортикоидов достоверно выше по сравнению с обследуемыми, не имеющими нарушений в углеводном обмене [17, 18, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в обмене сиалогликопротеинов в тканях желудочно-кишечного тракта лабораторных животных находящихся на фруктозообогащенной диете формирующийся стеатогепатит подтверждается изменением в липидном спектре и гистологическим исследованием, отмечались процессы десалирования, вызванные возможной воспалительной реакцией желудка и тонкой кишки на фоне ожирения. При этом в тканях желудка процессы более выражены, чем в тонкой кишке за счет агрессивной среды, а в гомогенатах печени наоборот преобладали процессы анаболизма. При экспериментальной модели неалкогольной жировой болезни печени в условиях иммобилизационного стресса наблюдается активация катаболических реакций во всех исследуемых тканях за счет возможного выброса глюкокортикоидов индуцированного стрессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ackerman Z., Oron-Herman M., Grozovski M., Rosenthal T., Pappo O., Link G., Sela B. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension*. 2005; 45(5):1012-8 DOI: 10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67.
2. Bray, G. A. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 79(4): 537–543. DOI: 10.1093/ajcn/79.4.537.
3. D'Angelo G., Elmarakby A.A., Pollock D. M., Stepp D. W. Fructose Feeding Increases Insulin Resistance but Not Blood Pressure in Sprague – Dawley Rats. *Hypertension*. 2005; 46(4): 806-811. DOI: 10.1161/01.HYP.0000182697.39687.34.
4. Gajda A. M., Pellizzon M. A., Ricci M. R., Ulman E. A. Diet-induced metabolic syndrome in rodent models. *Reprinted with permission from animal LABNEWS*. 2007; P. 775–793. DOI: 10.1007/978-1-62703-095-3_21.
5. Gavrilenko D.I., Gavrilenko T.E. Features of the interpretation of some liver tests - Gomel, 2017 – 26. Russian. Гавриленко Д.И., Гавриленко Т.Е. Особенности интерпретации некоторых печеночных тестов – Гомель, 2017 – 26.
6. Gileva O.G., Butolin E.G., Tereshchenko M.V., Oksuzyan A.V. Effect of high-fructose diet on serum fibronectin levels in rats. *Nutrition issues*. 2020.89 (2): 46-51. Russian. Гилева О.Г., Бутолин Е.Г., Терещенко М.В., Оксюзян А.В. Влияние высокофруктозной диеты на уровень фибронектина в сыворотке крови крыс. *Вопросы питания*. 2020. 89(2): 46-51.
7. Lelevich V. V., Sheibak V. M., Petushok N. E. *Biochemistry of pathological processes*. - Grodno: GRSMU, 2016. - 136 p. Russian. Лелевич В. В., Шейбак В. М., Петушок Н. Э. Биохимия патологических процессов. – Гродно: ГрГМУ, 2016. – 136 с.
8. Leshchenko D.V., Kostyuk N.V., Belyakova M.B., Egorova E.N., Minyaev M.V., Petrova M.B.

Diet-induced animal models of metabolic syndrome. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 14 (2): 34-39. Russian. Лещенко Д.В., Костюк Н.В., Белякова М.Б., Егорова Е.Н., Миняев М.В., Петрова М.Б. Диетически индуцированные животные модели метаболического синдрома. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2015; 14 (2): 34-39.

9. Oksuzyan A.V. The effect of dalargin on the metabolism of sialoglycoproteins in the stomach tissues of rats with different resistance to stress during prolonged immobilization. *Postgraduate Bulletin of the Volga Region*. 2011; 11 (1-2): 199-201. Russian. Оксюзян А.В. Влияние даларгина на обмен сиалогликопротеинов в тканях желудка крыс с различной устойчивостью к стрессу при длительной иммобилизации. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2011; 11(1-2): 199-201. Doi:10.17816/2072-2354.2011.0.1-2.199-201

10. Reshetnyak M.V., Khirmanov V.N., Zyubina N.N., Frolova M. Y., Sakuta G. A., Kudryavtsev B. N. Fructose-fed model of the metabolic syndrome: pathogenetic relationships between metabolic disorders. *Medical academic journal*. 2011; 11(3): 23-27. Russian. Решетняк М. В., Хирманов В. Н., Зыбина Н. Н., Фролова М. Ю., Сакута Г. А., Кудрявцев Б. Н. Модель метаболического синдрома, вызванная кормлением фруктозой: патогенетические взаимосвязи обменных нарушений. *Медицинский академический журнал*. 2011; 11(3): 23-27.

11. Rutledge A.C., Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutrition Reviews*. 2007; 65(6): 13-23. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00322.x.

12. Sharaev PN Determination of free and bound forms of sialic acids in biological objects. *Laboratory Science*, 1993; 4: 44-46. Russian. Шараев П. Н. Определение свободной и связанных форм сиаловых кислот в биологических объектах. *Лабораторное дело*. 1993; 4: 44-46.

13. Tigranyan R.A. Metabolic aspects of the problem of stress in space flight. *Space biology problems*. - M.: Nauka, 1985; 52: 223. Russian. Тигранян Р.А. Метаболические аспекты проблемы стресса в космическом полете. *Проблемы космической биологии*. - М.: Наука, 1985; 52: 223.

14. Vakhrushev Ya.M., Lyapina M.V. Study of the role of the small intestine in the development of metabolic syndrome. *Therapeutic archive*. 2012; 12: 62-65. Russian. Вахрушев Я.М., Ляпина М.В. Изучение роли тонкой кишки в развитии метаболического синдрома. *Терапевтический архив*. 2012; 12: 62-65.

15. Zolotova N.A., Makarova O.V. The barrier role of colon mucins in normal conditions and in ulcerative colitis // *Clinical and experimental morphology*. - 2016. - №3 (19). - S. 69-74. Russian. Золотова Н.А., Макарова О.В. Барьерная роль муцинов толстой кишки в норме и при язвенном колите // *Клиническая и экспериментальная морфология*. - 2016. - №3(19). - С.69-74.

16. Oksuzyan A.V., Gomoyunova A.A., Maksimov I.E. Features of the exchange of sialoglycoproteins in the tissues of the liver, stomach and small intestine in experimental models of non-alcoholic fatty and alcoholic liver diseases. *Biomedical journal Medline.ru*. 2020; 21 (33): 405-413. Russian. Оксюзян А.В., Гомоюнова А.А., Максимов И.Е. Особенности обмена сиалогликопротеинов в тканях печени, желудка и тонкой кишки в условиях экспериментальных моделей неалкогольной жировой и алкогольной болезней печени. *Биомедицинский журнал Медлайн.ру*. 2020; 21(33): 405-413.

17. Oksuzyan A.V., Maksimov I.E., Koltsov V.A. Metabolism of sialoglycoproteins in the tissues of the small intestine of rats with different resistance to stress upon administration of dalargin under conditions of experimental diabetes mellitus. *Modern problems of science and education*. 2019; №1: 24-24. Russian. Оксюзян А.В., Максимов И.Е., Кольцов В.А. Обмен сиалогликопротеинов в тканях тонкой кишки крыс с различной устойчивостью к стрессу при введении даларгина в условиях экспериментального сахарного диабета. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; №1: 24-24.

18. Protasova S.V., Butolin E., Oksuzyan A.V. Metabolism of carbohydrate-containing biopolymers in the liver and gastric mucosa in experimental diabetes in rats with different resistance to stress. *Diabetes*. 2010; 13 (1): 10-12. Russian. Протасова С.В., Бутолин Е., Оксюзян А.В. Обмен углеводсодержащих биополимеров в печени и слизистой желудка при экспериментальном диабете у крыс с различной устойчивостью к стрессу. *Сахарный диабет*. 2010;13(1):10-12.

19. Shkatova E.Yu., Vakhrushev Ya.M., Korobeynikova E.R, Bessonov A.G Pichugin., L.V.. Modern aspects of therapy of patients with gastroduodenal erosive and ulcerative lesions. *Remedium Volga Region*. 2014; 9: 17-25. Russian. Шкатова Е.Ю., Вахрушев Я.М., Коробейникова Е.Р., Бессонов А.Г., Пичугина Л.В.. Современные аспекты терапии больных гастродуоденальными эрозивно-язвенными поражениями. *Ремедиум Приволжье*. 2014; 9:17-25.

АНАЛИЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЖЕНЩИН–РАБОТНИЦ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Зайцева А.П., Плотникова О.В.

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

Авторы:

Зайцева Анастасия Павловна, ассистент кафедры гигиены труда, профпатологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Плотникова Ольга Владимировна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой гигиены труда, профпатологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, SPIN-код: 4269-7343

Автор, ответственный за переписку:

Зайцева Анастасия Павловна, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. dekcut@yandex.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-17-28

Цель исследования: Целью данной работы является анализ профессиональной заболеваемости женщин–работниц сельского хозяйства Омской области за период 1957–2021 гг.

Материалы и методы: Материалом послужила выборка из базы данных пациентов Центра профессиональной патологии Омской области с 1957–2021 гг., состоящая из женщин–работниц различных профессий и отраслей сельского хозяйства. Анализ проводился с помощью методов математической статистики в программе MS Excel 2021. Были применены методы описательной статистики: проверка на нормальность распределения, описание количественных показателей параметрическими и непараметрическими методами. Для номинальных и порядковых данных производился расчёт процентных долей и абсолютных значений. Количественные данные в независимых группах сравнивались с помощью критерия Краскела–Уоллиса с апостериорным критерием Данна. Для анализа номинальных данных применен χ^2 Пирсона.

Результаты: Наглядно показано распределение работниц с впервые установленным диагнозом профессионального заболевания по временным периодам, по отраслям сельского хозяйства. Рассчитан средний возраст и стаж на момент установки связи заболевания с профессией, выстроена возрастная структура пациенток с расчетом процентных долей. Установлены статистически значимые взаимосвязи между отраслями, возрастом и стажем, а также отмечены особенности профессиональной патологии по отраслям сельского хозяйства. Дана оценка доли неблагоприятных факторов производственной среды и трудового процесса в структуре диагнозов. Посчитано фактическое количество женщин с инвалидностью, рассчитаны процентные доли I–III групп инвалидности, и установлено отсутствие статистически значимых различий инвалидизации женщин в выборках по отраслям агро–промышленного комплекса. Установлена степень утраты трудоспособность, количество утративших трудоспособность женщин. Определены отличия Омской области от других регионов России.

Заключение: Результаты проведённого анализа указывают на необходимость дальнейшего совершенствования профилактических мероприятий по снижению профессиональной заболеваемости в Омской области, проведения дальнейших углубленных исследований. Подтверждена важность охраны труда работающих женщин.

Ключевые слова: сельское хозяйство, женщины–работницы, профессиональные заболевания, вредный производственный фактор.

ANALYSIS OF OCCUPATIONAL MORBIDITY AMONG FEMALE AGRICULTURAL WORKERS IN OMSK REGION

Zaitseva A.P., Plotnikova O.V.

Omsk State Medical University

Purpose of the study: The purpose of this work is to analyze the occupational morbidity of female agricultural workers of the Omsk region for the period 1957-2021.

Materials and methods: The material was a sample from the database of patients of the Center of Occupational Pathology of the Omsk region from 1957-2021, consisting of female workers of different professions and branches of agriculture. The analysis was carried out using methods of mathematical statistics in MS Excel 2021 program. Methods of descriptive statistics were applied: testing for normality of distribution, description of quantitative indicators by parametric and non-parametric methods. Percentages and absolute values were calculated for nominal and ordinal data. Quantitative data in independent groups were compared using the Kraskell-Wallis criterion with Dunn's posterior criterion. Pearson's χ^2 was applied to analyze nominal data.

Results: The distribution of female workers with a first-time diagnosis of occupational disease by time period, by branch of agriculture is clearly shown. The average age and length of service at the time of establishing the connection between the disease and occupation were calculated, and the age structure of the patients was built up with calculation of percentages. Statistically significant correlations between branches, age and length of service were established, and the peculiarities of occupational pathology by branches of agriculture were noted. The share of unfavorable factors of industrial environment and labor process in the structure of diagnoses was estimated. The actual number of women with disabilities was calculated, the percentages of I-III disability groups were calculated, and the absence of statistically significant differences of women's disability in samples by branches of agro-industrial complex was established. The degree of loss of working capacity and the number of women who lost the ability to work were determined. The differences between the Omsk Oblast and other regions of Russia were determined.

Conclusion: The results of the analysis indicate the need for further improvement of preventive measures to reduce occupational morbidity in the Omsk region, further in-depth studies. The importance of labor protection of working women is confirmed.

Key words: agriculture, female workers, occupational diseases, harmful production factor.

Список сокращений:

АПК – агро–промышленный комплекс

с/х – сельское хозяйство

РФ – Российская Федерация

Введение

Сельское хозяйство (далее – с/х) является одной из крупнейших отраслей экономики Российской Федерации (далее – РФ). Деятельность агропромышленного комплекса (далее – АПК) направлена не только на обеспечение россиян продовольствием, но и на поставку сырья ряду отраслей

промышленности, на экспорт сырья и продуктов сельского хозяйства, а также на поддержание национальной безопасности страны [16].

Омская область является регионом с одним из крупнейших АПК на востоке страны – 19 % земель сельскохозяйственного назначения Западной Сибири относятся к Омской

области, сельхозугодья занимают 47,6 % всей территории [8, 16].

Несмотря на позитивные показатели производства и продаж [10, 18], дальнейшее развитие сельского хозяйства осложняется рядом факторов, одним из которых является нехватка квалифицированных кадров. Среднегодовая численность работников АПК в России в целом и Омской области в частности, по данным Росстата, имеет стойкую тенденцию к снижению [13, 14]. Данное явление можно объяснить сокращением притока работников-мигрантов ввиду пандемии COVID-19 и осложнённой геополитической обстановки [1], низким престижем сельскохозяйственных вузов среди абитуриентов [2], тяжёлыми условиями труда и воздействием вредных производственных факторов на работников.

Несмотря на существующий – и недавно опровергнутый – миф о том, что собирательство и земледелие считаются исконно «женской работой» [19], в РФ только 32,5 % от всего числа работников АПК составляют женщины. На обрабатывающих производствах, к которым относятся в том числе промышленности, использующие в качестве сырья продукты сельского хозяйства, работают 10200 тыс. человек, женщин из них – 3798 тысяч, (37,2 %) [12].

Почти треть работниц с/х в РФ контактирует с вредными производственными факторами [5, 6], 80 % женщин занимаются ручным трудом [4, 6].

По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году», из 4286 случаев впервые выявленных профессиональных заболеваний 815 случаев зарегистрировано у 731 женщины, что составило 19,0 % от общего числа всех профзаболеваний (отравлений). За период 2013–2022 гг. регистрируется

тенденция к снижению показателя (темпы прироста отрицательный, составляет – 28,12 % по числу лиц и –32,48 % по числу случаев). Структура впервые выявленной профессиональной заболеваемости по формам в России в 2022 году среди женщин отличается от структуры впервые выявленной профзаболеваемости в целом по РФ. На долю острых случаев профессиональных заболеваний у женщин в 2022 году приходится 47,0 % (383 случая), а в целом по России на острые профессиональные заболевания в 2022 году приходится 12,3 %. Из 383 случаев острых профессиональных заболеваний (отравлений) у женщин 334 случая закончились смертельным исходом (87,2 % от всех острых профессиональных заболеваний (отравлений) у женщин в 2022 году). Хронические случаи профессиональных заболеваний (отравлений) у женщин в 2022 году зарегистрированы в 53,0 % случаях (432 случая). Структура профессиональных заболеваний у женщин имеет отличия от аналогичных показателей 2013 г. (доля острых профессиональных заболеваний – 1,3 % (16 случаев, из которых 12,5 % (2 случая) имели смертельный исход) и доля хронических – 98,7 % (1191 случай). Показатели профессиональной заболеваемости по Российской Федерации по различным видам экономической деятельности за период 2013–2022 гг. имеют тенденции к снижению, в отрасли «Сельское, лесное хозяйство, охота, рыболовство и рыбоводство» зарегистрирован отрицательный темп прироста к 2013 г. (–75,08 %).

Омская область относится к числу субъектов РФ, в которых в меньшей степени факторы, характеризующие условия труда, по сравнению с другими областями, оказывают влияние на состояние здоровья работающих [11].

Несмотря на данные доклада, нельзя судить о реальном снижении профессиональной заболеваемости среди женщин, так как всё ещё имеет

место низкая выявляемость профзаболеваний, некачественное проведение профосмотров, сокрытие работницами жалоб [4, 7].

Для совершенствования профилактических мер, законодательной базы в сфере охраны труда женщин, продления профессионального долголетия работниц АПК, сохранения репродуктивного здоровья, привлечения женского труда в сельское хозяйство, необходимы комплексное исследование и оценка структуры и динамики профессиональной патологии у женщин–работниц сельского хозяйства.

Материал и методы

В качестве материалов исследования использовалась база данных пациентов Центра профессиональной патологии Омской области за период 1957–2021 гг. Из базы данных была произведена выборка, состоящая из 303 женщин–работниц сельского хозяйства с установленными профессиональными заболеваниями. К отраслям сельского хозяйства отнесены животноводство, включая птице– и свиноводство, растениеводство, перерабатывающая промышленность.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации, визуализация полученных результатов, статистический анализ осуществлялись в MS Office Excel 2021.

Для оценки нормальности распределения количественных показателей (возраст и стаж на момент постановки диагноза профессионального заболевания) использован критерий Колмогорова–Смирнова с коррекцией значимости Лилефорса, также рассчитывались показатели асимметрии и эксцесса. Достоверным считали уровень $p < 0,05$ [9].

Количественные показателей, имеющие нормальное распределение, объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и

стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ).

Выборки количественных показателей с ненормальным распределением описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3) [3].

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении выборок количественных данных с ненормальным распределением использовался критерий Краскела–Уоллиса H как непараметрическая альтернатива однофакторного дисперсионного анализа. При значении критерия Краскела–Уоллиса H превышающим критическое, различия показателей считались статистически значимыми, в противном случае признавалась верной нулевая гипотеза. Достоверным считали уровень $p < 0,05$.

Дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна в случае обнаружения статистически значимых различий между группами.

Сравнение номинальных данных проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона, который позволяет оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, ожидаемым в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В случае значения критерия χ^2 превышающем критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости. Достоверным считали уровень $p < 0,01$ [9].

Результаты исследования

В Омской области за период 1957–2021 гг. зарегистрировано 303 работницы с/х с

установленными диагнозами профессиональных заболеваний. 111 женщин работали в отрасли животноводства (37 %), 19 – в растениеводстве (6 %), 173 женщины (57 %) были заняты в переработке продуктов сельского хозяйства (рис. 1). Средний возраст пациенток при установлении связи заболевания с

профессией составил 49 лет (Me=49, диапазон Q1–Q3=44–53). При оценке возрастной структуры выявлено, что наибольший удельный вес (45 %) имеет возрастная группа 41–50 лет, меньше всего впервые установленных заболеваний зарегистрировано среди женщин в возрасте 19–30 лет (рис. 2).



Рис. 1. Распределение работниц по основным отраслям сельского хозяйства, %

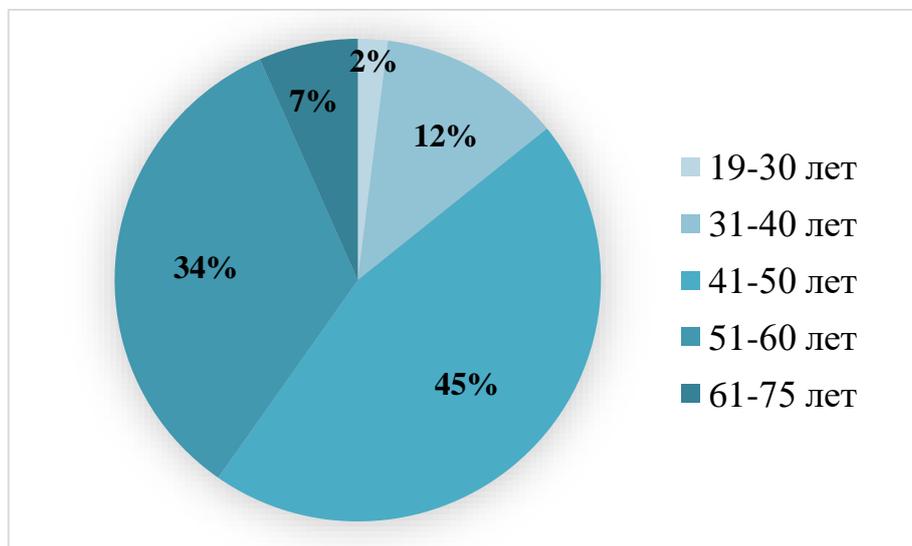


Рис. 2. Возрастная структура пациенток с впервые установленным диагнозом профессионального заболевания, %

Средний стаж работы на момент постановки диагноза – 30 лет ($Me=30$, диапазон $Q1-Q3=24,5-34$).

С помощью критерия Крускала–Уоллиса H установлены статистически значимые различия в выборках по возрасту ($H=13,573$, $df=2$, $p<0,05$) и стажу ($H=8,616$, $df=2$, $p<0,05$) между работницами отраслей сельского хозяйства. Диагноз профессионального заболевания устанавливался при меньших возрасте и стаже работы у женщин, занятых в переработке продуктов сельского хозяйства, позже всех заболели работницы растениеводства.

Всего за период 1957–2021 гг. установлено 352 диагноза профессиональных заболеваний, на одну работницу приходится 1,16 случаев

профессиональных заболеваний (95 % ДИ: 1,11–1,21). Минимальное абсолютное число диагнозов на одну женщину – 1, максимальное абсолютное – 4.

В период 2001–2010 гг. зарегистрировано максимальное количество женщин с профессиональными заболеваниями – 151 случай (49,8 %). На графике (см. рис. 3) прослеживается увеличение количества установленных диагнозов с 1957 г. по 2010 г. с 1 до 151, затем происходит снижение выявляемости в период 2011–2021 гг., что является статистически значимым ($T>2$, $p<0,05$). Произведена оценка доли вредных производственных факторов, повлиявших на развитие профессиональных заболеваний, за весь период наблюдения (рис. 4).

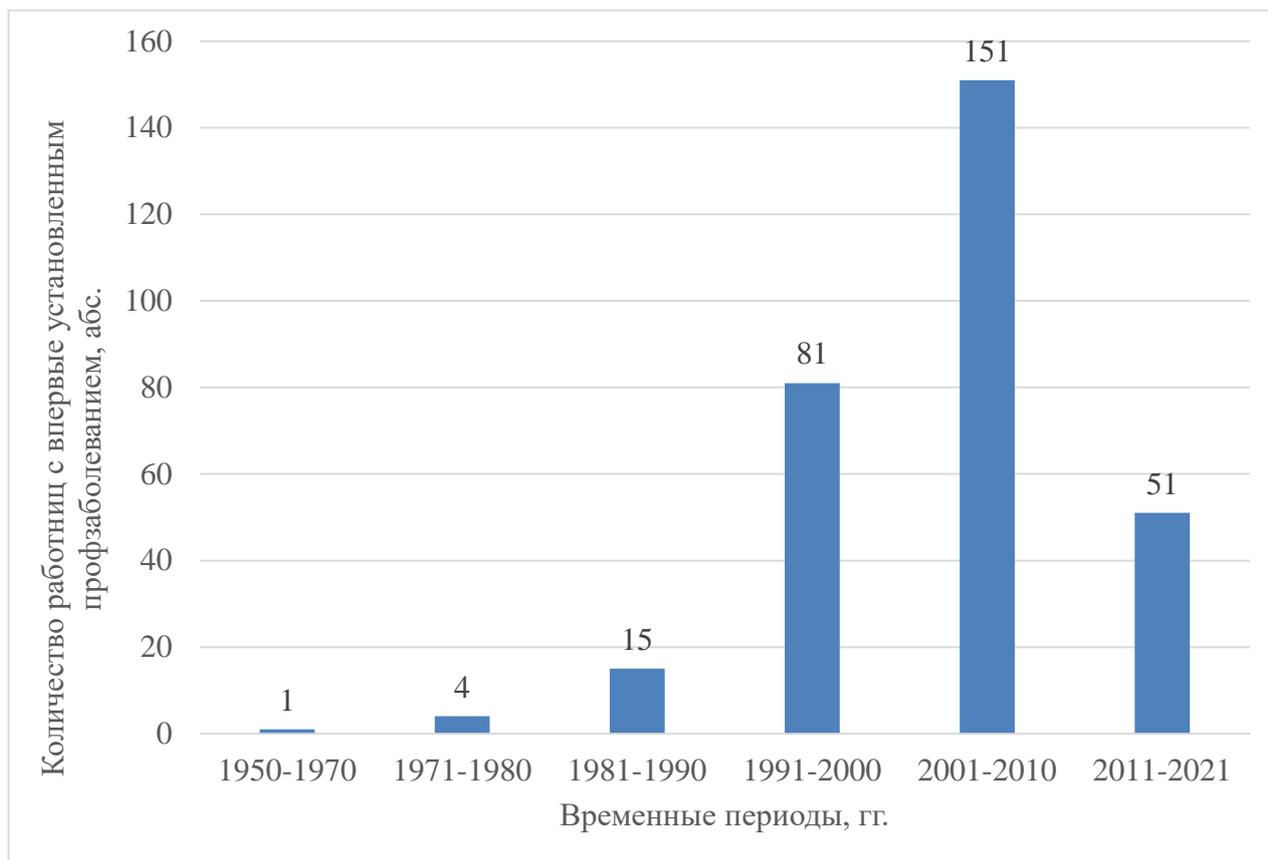


Рис. 3. Динамика впервые выявленных профессиональных заболеваний по периодам с 1950 по 2021 гг.

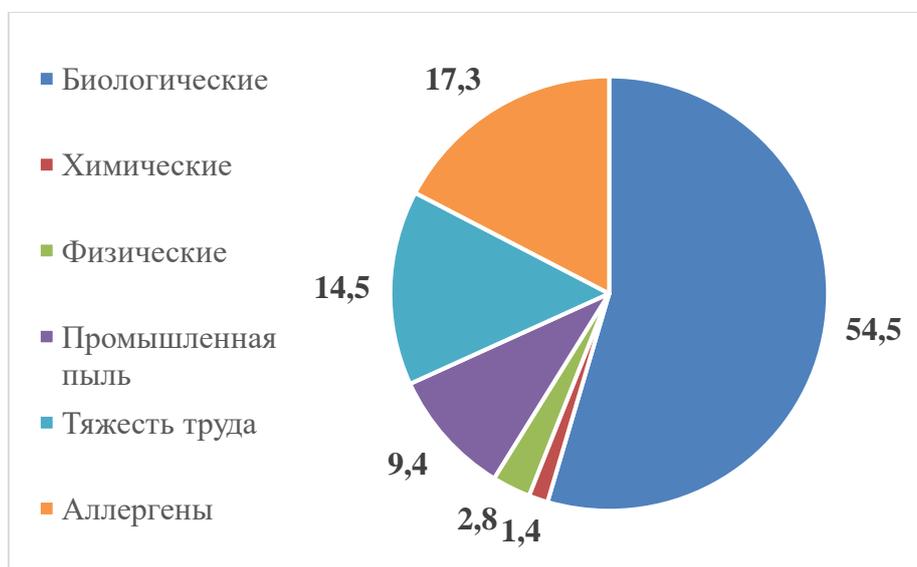


Рис. 4. Доля вредных производственных факторов в структуре профессиональной заболеваемости, %

Наибольший вклад в заболеваемость внесли биологические факторы – 54,5 % (192 случая), из которых 190 случаев приходится на профессиональный бруцеллёз. 102 случая бруцеллёза (53,7 %) зарегистрировано у работниц промышленности, перерабатывающей продукты сельского хозяйства, 88 (46,3 %) – у женщин–животноводов. Статистически значимо чаще развивался бруцеллёз среди животноводов, реже – у занятых в переработке ($\chi^2=13,493$, $p<0,01$).

17,3 % (61 случай) составляют аллергические заболевания, к которым отнесены профессиональная бронхиальная астма (49 случаев), экзогенный аллергический альвеолит, аллергический ринит, аллергические заболевания кожи. При анализе аллергических профессиональных заболеваний не выявлено статистически значимых различий между отраслями сельского хозяйства ($p=0,892$).

Физические перегрузки и перенапряжение отдельных органов и систем повлияли на возникновение 14,5 % профессиональных заболеваний (51 случай). Исследование показало наличие достоверных различий выявляемости в выборках по отраслям ($\chi^2=7,943$, $p<0,01$). Патологии опорно–двигательного аппарата и нервной системы достоверно чаще развивались у женщин в перерабатывающей промышленности и растениеводстве (3 растениевода из 19, 26 из 173 занятых в переработке).

На четвертом месте по частоте выявления находятся заболевания верхних и нижних дыхательных путей от воздействия промышленных аэрозолей – 9,4 % (33 случая), включающие в себя пылевые бронхиты, в том числе токсико–

пылевые и токсико–химические, пневмокониозы, профессиональную хроническую обструктивную болезнь лёгких, синуситы. Также, как и в случае костно–мышечной системы, выявлены статистически значимые различия выявления заболеваний органов дыхания в зависимости от сферы сельского хозяйства ($\chi^2=47,459$, $p<0,01$), достоверно чаще болеют растениеводы – 16 женщин из 19.

Физические факторы трудового процесса (вибрация, шум) и химические повлияли на заболеваемость в меньшей степени (10 и 5 случаев соответственно).

У 56 % работниц (171 случай) установлена группа инвалидности. Значительная часть женщин (77 %) получила третью группу инвалидности, вторая группа установлена у 22 %, первую группу инвалидности получила всего одна женщина (табл. 1).

Та или иная группа инвалидности установлена у 63 % работниц животноводства (70 случаев), 47 % работниц растениеводства (9 случаев) и у 53 % женщин, работающих в переработке продуктов с/х (93 случая). Статистически значимых различий количества случаев инвалидизации женщин в результате профессионального заболевания в различных отраслях сельского хозяйства не установлено ($p=0,186$).

У 248 обследованных женщин из 303 (82 %) установлен процент утраты трудоспособности, больше половины из них (54 %, 135 случаев) имеют среднюю степень утраты трудоспособности – 40–70 % УТ. Трудоспособность утрачена у 96 животноводов (39 %), 13 растениеводов (5 %), 139 работниц отрасли переработки (56 %).

Таблица 1. Структура по группам инвалидности среди работниц с установленными профессиональными заболеваниями

Группа инвалидности	Фактическое число	Доля, %
I	1	0,6
II	38	22,2
III	132	77,2

Таблица 2. Сравнение данных о профессиональной заболеваемости в Омской области, Республике Башкортостан, Кемеровской области

Сравнительные признаки по субъектам РФ	Омская область	Республика Башкортостан	Кемеровская область
Период наблюдения, гг.	1957–2021	1960–2017	2008–2018
Средний возраст на момент установки профессионального заболевания	49 лет (Me=49, диапазон Q1–Q3=44–53)	48,4±6,3 лет	Не рассчитан
Возрастные группы работников с установленными профессиональными заболеваниями с наибольшим удельным весом	41–50 лет – 45 %, 51–60 лет – 34 %	Старше 50 лет – 52,1 %, 40–49 лет – 34,5 %	31–40 лет (44 %)
Средний стаж на момент установки профессионального заболевания	30 лет (Me=30, диапазон Q1–Q3=24,5–34)	22,5±1,9 лет	Не рассчитан
Лидирующие вредные производственные факторы и заболевания	Биологический фактор – 54,5 %, бруцеллез – 53,7 %. 17,3 % – аллергические заболевания, 14,5 % заболевания от физических перегрузок и перенапряжения отдельных органов и систем	Заболевания от физических перегрузок и перенапряжения отдельных органов и систем – 46,6 %, 26,9 % заболевания от физических факторов, 17,1 % химические факторы	33 % – заболевания от физических перегрузок и перенапряжения отдельных органов и систем, 31 % – вибрационная болезнь, 25 % – бруцеллез
Доля работников с утратой трудоспособности	82 %	Не рассчитана	43 %

Обсуждение результатов

По результатам проведённого анализа выявлено, что снижение профессиональной заболеваемости работниц АПК в Омской области соответствует динамике в целом по Российской Федерации.

За последние 5 лет опубликованы исследования профессиональной заболеваемости работников сельского

полученных

хозяйства, проведённые в республике Башкортостан [17] и Кемеровской области [15]. Следует отметить, что упомянутые работы включают общие данные о женщинах и мужчинах.

Составлена сравнительная таблица некоторых результатов исследований по Омской, Кемеровской областям, республике Башкортостан, по которой чётко можно выделить отличия в

профессиональной заболеваемости (табл. 2).

На первый план в заболеваемости работниц сельского хозяйства выходит профессиональный бруцеллёз, в то время как в других субъектах РФ лидируют заболевания, связанные с тяжестью и напряженностью трудового процесса. Также особенностью Омского региона является значительная доля аллергических профессиональных заболеваний. Женщины Омской области заболевают позже от момента начала работы, но при этом возрастные группы на момент установки диагноза профзаболевания не имеют существенных отличий. Отмечается также высокая доля работниц с утратой трудоспособности, почти в два раза превышающая показатель Кемеровской области.

Заключение

С 1957 по 2021 гг. на работниц сельского хозяйства Омской области действовали вредные производственные факторы, приведшие к развитию профессиональных заболеваний и утрате трудоспособности.

Профессиональная патология имеет отличия в зависимости от отрасли сельского хозяйства, в которой были заняты работницы. Связь заболевания с профессией устанавливалась раньше у работающих в перерабатывающей промышленности, по сравнению с женщинами в других отраслях. Позднее всех профзаболевание выявлялось у работниц растениеводства. У животноводов чаще регистрировался бруцеллёз. Отмечается большее поражение работниц растениеводства

профессиональными болезнями органов дыхания. Заболевания опорно-двигательного аппарата и нервной системы одинаково присущи занятым в перерабатывающей промышленности и растениеводстве. Бруцеллёз оказался наиболее часто устанавливаемым диагнозом профессионального заболевания в Омском регионе. На втором месте по количеству случаев стоят профессиональные аллергозы, которые в равной мере распространены среди работниц. Болезни от воздействия физических перегрузок и перенапряжения отдельных органов и систем не являются преобладающими в структуре профессиональной заболеваемости, что является отличием Омской области от других субъектов РФ. На одну женщину пришлось больше одного диагноза профессионального заболевания, свыше половины работниц так или иначе были инвалидизированы, а у подавляющего большинства установлен процент утраты трудоспособности.

Приведённые выводы свидетельствуют о важности и необходимости охраны труда женщин, ведь профессиональные заболевания не только негативно влияют на женский организм и ограничивают их трудоспособность, но и создают риски для здоровья будущих поколений. Результаты данной работы могут послужить основанием для усовершенствования мероприятий по снижению профессиональной заболеваемости в Омской области и проведения дальнейших углубленных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балыхин, М. Г., Астраханцева Е.Ю. Роль мигрантов в обеспечении трудовыми ресурсами сельского хозяйства России. Вестник МГПУ. Серия: Экономика 2022; 2(32): 36-45. DOI 10.25688/2312-6647.2022.32.2.04. Balykhin M. G., Astrakhantseva E. Yu. The role of migrants in providing labor resources to agriculture in Russia. Vestnik MGPU. Seriya: Ekonomika 2022; 2(32): 36-45. DOI 10.25688/2312-6647.2022.32.2.04.

2. Бояринов Е. Анализ востребованности выпускников аграрных ОУ и их закрепляемости на предприятиях отрасли в Тюменской области. Вестник науки 2023; 5(62): 992-996. DOI: 10.25688/2312-6647.2022.32.2.04. Boyarinov E. Analysis of the demand for graduates of agricultural educational institutions and their attachment at the enterprises of the industry in the Tyumen region. Vestnik nauki 2023; 5(62): 992-996. DOI: 10.25688/2312-6647.2022.32.2.04.

3. Буланов Н.М., Суворов А.Ю., Блюсс О.Б. и др. Основные принципы применения описательной статистики в медицинских исследованиях. Сеченовский вестник 2021; 12(3): 4–16. DOI: 10.47093/22187332.2021.12.3.416. Bulanov N.M., Suvorov A.Yu., Blues O.B. et al. Basic principles for the use of descriptive statistics in medical research. Sechenovskiy vestnik 2021; 12(3): 4–16. DOI: 10.47093/22187332.2021.12.3.416.
4. Володина К. Р. Проблемы охраны труда женщин в сельском хозяйстве. Научные исследования молодых учёных 2022; 91-93. Volodina K. R. Problems of women's labor protection in agriculture. Nauchnyye issledovaniya molodykh uchonykh 2022; 91-93.
5. Женщины и мужчины России. 2022 Стат. сб. Росстат. М.; 2022. с.103. Women and men of Russia. 2022: Statistical compendium. Rosstat. Moscow; 2022. p 103.
6. Контарева В. Ю. Профессиональная заболеваемость женщин, связанная с условиями труда в сельском хозяйстве. Безопасность техногенных и природных систем 2023; 3: 24-33. DOI 10.23947/2541-9129-2023-7-3-24-33. Kontareva V. Yu. Occupational Morbidity of Women Associated with Working Conditions in Agriculture. Bezopasnost' tekhnogennykh i prirodnykh sistem 2023; 7(3): 24–33. DOI 10.23947/2541-9129-2023-7-3-24-33.
7. Кубишин Е. С. Проблемы достоверности учета профессиональной заболеваемости в России и пути их решения. Социально-трудовые исследования 2023; 1(50): 94-107. DOI 10.34022/2658-3712-2023-50-1-94-107. Kubishin E.S. Reliability of occupational morbidity accounting in Russia: Problems and solutions. Sotsial'no-trudovyye issledovaniya 2023; 50(1): 94-107. DOI 10.34022/2658-3712-2023-50-1-94-107.
8. Лазарева Ж.В., Мезенцева О.В. Усиление асимметрии в развитии сельского хозяйства в пределах природно-хозяйственных зон Омской области. Успехи современного естествознания 2019; 2: 55-60. Lazareva Zh.V., Mezentseva O.V. Intensification of asymmetry in the development of agriculture within naturaland economic zones of the Omsk region. Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya 2019; 2: 55-60.
9. Медицинская статистика. Критерии и методы. <https://medstatistic.ru/methods/methods.html>. Дата последнего доступа: 04 сентября 2023. Medical statistics. Criteria and methods. Last accessed: September 04, 2023.
10. Объем продукции и индексы производства продукции сельского хозяйства по категориям хозяйств по Российской Федерации. https://rosstat.gov.ru/enterprise_economy. Дата последнего обновления: 01 февраля 2023. Дата последнего доступа: 04 сентября 2023. Volume of production and indices of agricultural production by categories of farms in the Russian Federation. https://rosstat.gov.ru/enterprise_economy. Last updated: February 01, 2023. Last accessed: September 04, 2023.
11. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023. с. 157-180. About the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2023. pp 157-180.
12. Рабочая сила, занятость и безработица в России (по результатам выборочных обследований рабочей силы). 2022 Стат. сб. Росстат. М.; 2022. с. 50. Labor force, employment and unemployment in Russia (according to the results of sample labor force surveys). 2022: Statistical compendium. Rosstat. Moscow; 2022.
13. Регионы России. Социально-экономические показатели. 2022: Стат. сб. Росстат. М.; 2022. с. 122-124. Regions of Russia. Socio-economic indicators. 2022: Statistical compendium. Rosstat. Moscow; 2022. pp 122-124.
14. Среднесписочная численность работников организаций Омской области по видам экономической деятельности. <https://55.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/chislved-2022.htm>. Дата последнего обновления: 18 мая 2023. Дата последнего доступа: 04 сентября 2023. The average number of employees of organizations in the Omsk region by type of economic activity. <https://55.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/chislved-2022.htm>. Last updated: May 14, 2023. Last accessed: September 04, 2023.
15. Сувидова Т. А., Куренкова Г. В. Гигиенические аспекты анализа профессиональной заболеваемости работников сельского хозяйства в Кемеровской области. Санитарный врач 2021; 5: 40-48. DOI: 10.33920/med-08-2105-05. Suvidova T. A., Kurenkova G. V. Hygienic aspects of the analysis of occupational morbidity of agricultural workers in the Kemerovo region. Sanitarnyy vrach 2021; 5: 40-48. DOI: 10.33920/med-08-2105-05.
16. Хасанов М.М., Артемов Н.Н. Основные проблемы и перспективы развития сельского хозяйства российской федерации. Московский экономический журнал 2021; 2: 200-223. DOI: 10.24412/2413-046X-2021-10066. Hasanov M.M., Artemov N.N. Main problems and prospects of agricultural development in the Russian Federation. Moskovskij jekonomicheskij zhurnal 2021; 2: 200-223. DOI: 10.24412/2413-046X-2021-10066.
17. Шайхлисламова Э.Р., Кондрова Н.С., Салаватова Л.Х. и др. Характеристика профессиональной заболеваемости сельских работников республики Башкортостан. Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях 2021; (2): 191-193. Shaikhislamova E.R., Kondrova N.S., Salavatova L.Kh. et al. Characteristics

of occupational morbidity with airborne phenomena in the Republic of Bashkortostan. *Gigiyena, ekologiya i riski dlya zdorov'ya v sovremennykh usloviyakh* 2021; (2): 191-193.

18. Экспорт России важнейших товаров. <https://customs.gov.ru/folder/513>. Дата

последнего обновления: 14 марта 2022. Дата последнего доступа: 04 сентября 2023. Export of

Russia's most important goods. <https://customs.gov.ru/folder/513>. Last updated: March 14, 2022. Last accessed: September 04, 2023.

19. Anderson A., Chilczuk S., Nelson K., Ruther R., Wall-Scheffler C. The Myth of Man the Hunter: Women's contribution to the hunt across ethnographic contexts. *PLoS ONE* 2023; 18(6): e0287101. DOI: 10.1371/journal.pone.0287101.

АЛИМЕНТАРНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ОБОСНОВАНИЕ МЕР КОРРЕКЦИИ ПИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ СТАРШИХ ВОЗРАСТОВ

Цускман И.Г., Турчанинов Д.В.

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

Авторы:

Цускман Ирина Геннадьевна, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ (644099, Российская Федерация, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12). ORCID: 0000-0003-3667-7905

Турчанинов Денис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены, питания человека ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ (644099, Российская Федерация, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12). ORCID: 0000-0002-6298-4872

Автор, ответственный за переписку: Цускман Ирина Геннадьевна, к.в.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ira.tsuskman@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-29-33

Цель исследования. Гигиеническая оценка фактического питания и пищевого статуса лиц пожилого возраста для обоснования мер сохранения здоровья.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись взрослые люди в возрасте 60 и более лет, постоянно проживающие на территории г. Омска и Омской области (стратифицированная по полу, возрасту, социальному статусу простая выборка, n=160).

Результаты. Энергетическая ценность рациона была в пределах рекомендуемой величины у 33,1% опрошенных, недостаточное потребление энергии – у 2,5%, избыточная энергоценность суточного рациона – у 64,4%.

У 92,5% населения соотношение белков, жиров и углеводов по массе отклонялось от рекомендуемых величин и в среднем составило 1:1,27:3,3. Соотношение основных питательных веществ по энергетической ценности было 13,5:40,7:45,8%. У 81,9% населения имело место завышение энергетической квоты жиров.

При оценке нутриома выявлено недостаточное потребление незаменимой аминокислоты (метионина) у 8,1%. Отмечено недостаточное потребление витаминов А, D, В₁, РР, фолиевой кислоты. В рационе населения имеет место дефицит кальция, йода, магния, фтора.

Заключение. Фактическое питание населения старших возрастов г. Омска и Омской области является нерациональным и несбалансированным.

В ходе проведенного исследования установлено, что несбалансированность рационов питания людей старшего возраста характеризовалась недостаточным потреблением рыбы и морепродуктов, мяса и мясопродуктов, молока и молочных продуктов, яйца, фосфолипидов, ряда витаминов (А, D, В₁, РР, фолацин, биотин) и микроэлементов (селен, кальций), при избыточном потреблении поваренной соли, масел и жиров, хлебных продуктов, отмечено достаточное потребление как макроэлементов и эссенциальных микроэлементов (Ni, Na, В, Cu, Mn, P, Cr, Mo, Sn) ($p < 0,001$), выявлено сниженное содержание в рационе Ca, Mg, I, F, Li.

Избыточная масса тела отмечена у 37,9±5,2% опрошенных, а для 31,0±5,0% характерно ожирение 1 степени, широко распространен неблагоприятный тип ожирения (центральный) - абдоминальной формы, который составил 77,3±5,2%, ($p \leq 0,05$).

Ключевые слова: гигиеническая оценка, фактическое питание, население старших

возрастов.

NUTRITIONAL RISK FACTORS AND SUBSTANTIATION OF NUTRITION CORRECTION MEASURES IN OLDER POPULATION

TSUSKMAN I.G., TURCHANINOV D.V.

Omsk State Medical University

Purpose. Hygienic assessment of the actual nutrition and nutritional status of the elderly to justify health preservation measures.

Materials and methods. The object of the study were adults aged 60 years and over, permanently residing in the city of Omsk and the Omsk region (simple sample stratified by sex, age, social status, n=160).

Results. The energy value of the diet was within the recommended value for 33.1% of respondents, insufficient energy intake - for 2.5%, excess energy value of the daily diet - for 64.4%.

In 92.5% of the population, the ratio of proteins, fats and carbohydrates by weight deviated from the recommended values and averaged 1:1.27:3.3. The ratio of the main nutrients in terms of energy value was 13.5:40.7:45.8%. 81.9% of the population had an overestimation of the energy quota of fats.

When assessing nutrition, insufficient intake of the essential amino acid (methionine) was revealed in 8.1%. Insufficient intake of vitamins A, D, B₁, PP, folic acid was noted. In the diet of the population there is a deficiency of calcium, iodine, magnesium, fluorine.

Conclusion. The actual nutrition of the older population of Omsk and the Omsk region is irrational and unbalanced.

In the course of the study, it was found that the imbalance in the diets of older people was characterized by insufficient consumption of fish and seafood, meat and meat products, milk and dairy products, eggs, phospholipids, a number of vitamins (A, D, B₁, PP, folacin, biotin) and trace elements (selenium, calcium), with excessive consumption of table salt, oils and fats, bread products, sufficient intake of both macroelements and essential microelements (Ni, Na, B, Cu, Mn, P, Cr, Mo, Sn) was noted ($p < 0.001$), a reduced content of Ca, Mg, I, F, Li in the diet was revealed.

Overweight was noted in 37.9±5.2% of the respondents, and 31.0±5.0% were characterized by obesity of the 1st degree, the unfavorable type of obesity (central) - abdominal form, which amounted to 77.3±5.2%, ($p \leq 0.05$).

Key words: hygienic assessment, actual nutrition, older population.

Введение

Постарение населения является одной из актуальных проблем современного общества. В настоящее время наблюдаются медико-демографические процессы, характеризующиеся увеличением численности людей старших возрастных групп в общей структуре населения большинства стран мира, в том числе и в России.

Рациональное сбалансированное питание является важнейшим условием сохранения здоровья, активного

долголетия, способствующим повышению продолжительности и качества жизни населения.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 60% всех причин смертности связано с теми или иными нарушениями в питании, а 75–80% вредных экологических факторов попадает в организм человека с пищевыми продуктами и питьевой водой. Практически все медико-демографические показатели,

распространённость неинфекционных и инфекционных заболеваний, социально-экономический статус государства, его национальная безопасность самым тесным образом определяются состоянием питания населения [1].

Питание большей части взрослого населения не соответствует принципам здорового питания из-за потребления пищевых продуктов с высоким содержанием жира животного происхождения и простых углеводов, недостатка в рационе овощей и фруктов, рыбы и морепродуктов. Длительное нарушение биологических законов питания приводит к различным изменениям метаболизма в клетках, что приводит к алиментарно-зависимым заболеваниям, на долю которых приходится более 60% в структуре общей смертности населения [2, 3, 4, 5].

В этом аспекте изучение состояния фактического питания является определяющим фактором что, в свою очередь, имеет первостепенное значение в своевременной профилактике алиментарно-обусловленных рисков снижения адаптационных возможностей организма и уровня здоровья.

Материалы и методы

Исследование организовано и проведено с использованием гигиенической методологии исследования.

Все участники исследования дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Расчет необходимого количества респондентов (минимальное количество) был проведен предварительно, с помощью программы EpiInfo с учетом численности генеральной совокупности взрослого населения, уровня статистической значимости исследования. В исследовании приняли участие 160 человек в возрасте от 65 до 74 лет, проживающих в городе и в сельской местности. Среди них 60,0% женщин и 40,0% мужчин. Доля представителей городского населения выше, чем сельского, как среди женщин, так и среди мужчин. Средний возраст респондентов

сельского и городского населения, как для женщин, так и для мужчин равнялся 70 годам ($p=0,335$).

Анализ сбалансированности рациона проводился по количественным и качественным показателям (с учетом пола, физической активности).

При оценке пищевого статуса определялись соматометрические показатели: индекс массы тела Кетле (ИМТ) с оценкой по критериям ВОЗ (1997), индекс «талия/бёдра», окружность плеча. Показатели окружности талии и окружности бедер оценивались у лиц с избыточной массой тела и ожирением (для выявления абдоминального ожирения). Критерием абдоминального ожирения считался показатель ОТ/ОБ более 0,9 у мужчин и более 0,85 – у женщин.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты и обсуждение

Энергетическая ценность рациона была в пределах рекомендуемой величины у 33,1% опрошенных, недостаточное потребление энергии – у 2,5%, избыточная энергоценность суточного рациона – у 64,4%.

Избыточная масса тела отмечена у 37,9±5,2% опрошенных, а у 31,0±5,0% имелось ожирение 1 степени. Ожирением страдают 6,9±2,7% людей. Среди лиц с повышенным ИМТ, широко распространен неблагоприятный тип ожирения (центральный) - абдоминальной формы, который составил 77,3±5,2%, ($p \leq 0,05$).

У 92,5% населения соотношение Белки : Жиры : Углеводы по массе отклонялось от рекомендуемых величин и в среднем составило 1:1,27:3,3 (рекомендуемая величина 1:1,4,8). Соотношение основных питательных веществ по энергетической ценности было 13,5:40,7:45,8 (рекомендуемая норма 14%:30%:56%). Необходимо отметить, что у 81,9% населения имело место превышение энергетической квоты жиров.

Анализ жирового состава рационов показал избыточное содержание ряда липидных компонентов пищи, общее среднесуточное потребление жиров составило 106,93 (77,50-142,99) г. Избыточное потребление липидов отмечено у 81,9% опрошенных. Избыточное потребление общего жира сочеталось с повышенным потреблением холестерина в 88,1% случаев. Это свидетельствует о высоком потреблении жиров животного происхождения. Продуктовый набор населения старших возрастов существенно отличается в меньшую сторону от рекомендуемых норм рационального потребления, особенно по таким группам продуктов как рыба и морепродукты, молоко и молочные продукты, мясо и мясопродукты, яйца. В то же время отмечена группа риска потребления соли, хлебных продуктов, масел и жиров населением. По потреблению поваренной соли в группе

риска находятся 69,4% населения, превышающие рекомендуемую норму 5 грамм в суточном рационе (рекомендации ВОЗ), в среднем на 5,5%. Отмечается избыточное потребление хлебных продуктов у 53,1%, масел и жиров у 43,1% респондентов. Питание лиц пожилого возраста соответствует продуктовой корзине лишь в части потребления овощей/фруктов и сахара/кондитерских изделий. Адекватное, ежедневное потребление продуктов растительного происхождения (овощи, свежие фрукты), богатых клетчаткой отмечено у 77,5±3,3% жителей города и села, кондитерских изделий у 70,0±3,6% респондентов (таблица1). Изменение структуры потребления пищевых продуктов существенно сказалось на химическом составе и энергетической ценности среднесуточных продуктовых наборов лиц старших возрастов.

Таблица 1. Оценка потребления основных групп пищевых продуктов в сравнении с «Рациональными нормами потребления пищевых продуктов, отвечающим современным требованиям здорового питания» (приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 августа 2016 г. N 614).

Группы продуктов	Нормы РФ, г/сут/ чел	P25	P50	P75
Яйцо куриное	27	16,07	32,13	64,41
Хлебобулочные изделия	236-289	71,94	105,33	172,17
Каши, Макароны		83,60	196,35	303,23
Овощи	814-995	359,19	593,66	762,58
Фрукты		64,98	231,82	390,88
Кондитерские изделия, сахар	59-72	19,64	40,58	79,62
Масла, жиры	30-36	20,29	31,92	51,18
Мясо и мясопродукты	180-220	72,40	120,42	183,69
Рыба и морепродукты	54-66	8,00	18,72	32,85
Молоко и молочные продукты	800-980	201,36	368,41	674,44
Напитки	-	330,38	656,50	778,90
Соль поваренная	2,5-5,5	5,17	6,62	8,39

При оценке химического состава выявлен недостаток потребления незаменимой аминокислоты (метионина) у 8,1%. По всем остальным незаменимым АК ситуация соответствовала рекомендациям. Отмечено недостаточное потребление витаминов А, D, В₁, РР, фолиевой кислоты. В рационе населения имеет место дефицит кальция, йода, магния, фтора, при избыточном потреблении натрия, меди, фосфора, хрома, марганца и молибдена.

Потребление пищевых волокон соответствовало гигиеническим рекомендациям лишь у 33,1% населения, было сниженным у 39,4% опрошенных с глубиной недостатка 35,7%.

Заключение

Фактическое питание населения старших возрастов г. Омска и Омской области является нерациональным и несбалансированным.

В ходе проведенного исследования установлено, что несбалансированность рационов питания людей старшего возраста характеризовалась недостаточным потреблением рыбы и морепродуктов, мяса и мясопродуктов, молока и молочных продуктов, яйца, фосфолипидов, ряда витаминов (А, D, В₁,

РР, фолацин, биотин) и микроэлементов (селен, кальций), при избыточном потреблении поваренной соли, масел и жиров, хлебных продуктов, отмечено достаточное потребление как макроэлементов и эссенциальных микроэлементов (Ni, Na, В, Cu, Mn, P, Cr, Mo, Sn) ($p < 0,001$), выявлено сниженное содержание в рационе Ca, Mg, I, F, Li. Выявленные нарушения в питании позволяют предположить, что неадекватное построение рационов связано не только с финансовым положением респондентов и низким уровнем знаний о рационализации питания [6, 7, 8], но и со снижением пищевой и биологической ценности продуктов питания из-за влияния технологических факторов.

Исследование пищевого статуса населения является комплексной междисциплинарной проблемой. Правильная и своевременная коррекция его нарушений позволит достичь не только тактических, но и стратегических клинических преимуществ. Профилактика нарушений пищевого поведения, формирование этикета правильного питания способствуют снижению заболеваемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аналитический обзор современных тенденций заболеваемости населения России / Н.Ф. Плавунин, Ю.П. Бойко, И.Г. Галь. - Клинический опыт двадцатки. - 2014. - Т.1. - № 1-21(21). - С. 6-11.с.
2. Абикулова А.К. Мнение населения старшего и пожилого возраста города Алматы об употреблении разнообразных продуктов питания. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2012; (3): 71-2.
3. Агбалян Е.В. Прогностическая значимость факторов питания в формировании хронических неинфекционных заболеваний на Крайнем Севере / Е.В. Агбалян. – Автореферат дисс. ... докт. биол. наук. – Москва, 2005. – 40 с.
4. Агиров А.Х. Научное обоснование региональной гигиенической модели управления качеством и безопасностью питания / А.Х. Агиров, А.Д. Цикуниб, Р.Х. Цику.

- «Гигиеническая наука и практика на рубеже XXI века»: материалы IX Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. – В 2 Т. - Т.1. – М., 2001. – С. 711-715.
5. Алексеев С.В. Экология человека / С.В. Алексеев, Ю.П. Пивоваров, О.И. Янушанец. - Учебник. – Издательство ИКАР, 2002. – 770 с.
6. Досжанова Г.Н., Абдулдаева А.А. Гигиеническая оценка пищевого статуса населения геронтологической группы. Гигиена и санитария. 2017;96(11):1084-1087.
7. Grigorenko Yu.G., Semes'ko T.M., Tomarevskaya E.S., Sineok L.L. Features of a food of centenarians. Problemi kharchuvannya. 2009; (3-4): 12-7. (in Russian).
8. Tel' L.Z., Dalenov E.D., Abduldaeva A.A., Koman I.E. Nutrition [Nutritsiologiya]. Moscow: Litterra; 2016. (in Russian).

РОЛЬ СПЕЦИАЛИСТОВ МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В ПОДДЕРЖАНИИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ НАСЕЛЕНИЯ

Савченко О.А.^{1,3}, Плотникова О.В. ², Костюк И.И.³, Ступа С.С.⁴

¹ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

³БУЗОО «Территориальный центр медицины катастроф» Министерства здравоохранения Российской Федерации

⁴ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области»

Авторы:

Савченко Олег Андреевич – к.б.н., ведущий научный сотрудник ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора

Плотникова Ольга Владимировна - д.м.н., доцент, заведующий кафедрой гигиены труда, профпатологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, SPIN-код: 4269-7343

Костюк Иван Иванович – директор БУЗОО «Территориальный центр медицины катастроф» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ступа Сергей Сергеевич - заместитель главного врача ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области»

Автор, ответственный за переписку:

Савченко Олег Андреевич, 630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, д.7, к.103; savchenko_oa@niig.su

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-34-42

Цель исследования – провести анализ научных исследований о роли специалистов медико-профилактического профиля в поддержании санитарно-эпидемиологического благополучия населения с учётом климато-географических условий, характера трудовой (гигиенической) деятельности, образа жизни для принятия комплекса мер по профилактике профессиональных заболеваний всех категорий населения.

Материал и методы: аналитические, социологические, статистические и гигиенические методы исследования.

Результаты и их обсуждение. В исследовании определена прямая зависимость функционирования системы формирования личности специалистов медико-профилактического профиля от момента поступления в медицинский вуз, до профессионального становления в должности, и их роли в обществе, в поддержании санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ, наличием заболеваний и предпринимаемых мерах по здоровьесбережению.

Выводы. Определена ведущая роль специалистов медико-профилактического профиля в санитарном просвещении граждан, профилактике возникновения неинфекционных заболеваний и вредных привычек, повышения социальной дееспособности (профессиональной работоспособности) и продления жизни человека.

Ключевые слова: санитарное благополучие, роль специалиста

THE ROLE OF MEDICAL AND PREVENTIVE SPECIALISTS IN MAINTAINING THE SANITARY AND EPIDEMIOLOGICAL WELL-BEING OF THE POPULATION

O.A. Savchenko^{1,3}, O.V. Plotnikova², I.I. Kostyuk³, S.S. Stupa⁴

Novosibirsk Research Institute of Hygiene¹

Omsk State Medical University²

Omsk Territorial Center for Disaster Medicine³

Center of Hygiene and Epidemiology in the Novosibirsk region⁴

Annotation. The purpose of the study is to analyze scientific research on the role of medical and preventive specialists in maintaining the sanitary and epidemiological well-being of the population, taking into account climatic and geographical conditions, the nature of labor (hygienic) activities, lifestyle to take a set of measures to prevent occupational diseases of all categories of the population. **Material and methods:** analytical, sociological, statistical and hygienic research methods. **Results and their discussion.** The study determines the direct dependence of the functioning of the system of formation of the personality of specialists in the medical and preventive profile from the moment of admission to medical university, to professional formation in office, and their role in society, in maintaining the sanitary and epidemiological well-being of the population of the Russian Federation, the presence of diseases and the measures taken to preserve health.

Conclusions. The leading role of specialists of the medical and preventive profile in the sanitary education of citizens, prevention of the occurrence of non-communicable diseases and bad habits, improvement of social capacity (professional performance) and prolongation of human life is determined.

Key words: sanitary well-being, role of the specialist

Введение. Роль специалистов медико-профилактического профиля в поддержании санитарно-эпидемиологического благополучия населения трудно переоценить. Принадлежность выпускников медико-профилактического факультета заключается в создании системы здоровьесберегающих (профилактических) мер способствующих предупреждению болезней в обществе, повышению социальной дееспособности (профессиональной работоспособности), санитарной просвещённости и продлению активной жизни населения. На качество деятельности специалиста – выпускника факультета медико-профилактического профиля медицинского вуза непосредственно влияет его профессионализм, помощь в организации охраны здоровья населения органов государственной власти и

уровень санитарного просвещения всех членов общества.

Огромную роль в организации санитарно-эпидемиологического благополучия населения играют конкретные лица находящиеся на определенных уровнях государственной власти и обстоятельства жизни конкретного индивидуума (социальные нормы современного времени), культурная среда с её религиозными, национальными и другими особенностями [1, 5-7, 9-15].

Понимание гражданином социальных норм, ещё не означает их выполнение на практике, то есть, если человек может знать нормы и правила, но сознательно нарушать общественные правила, и нормы гигиены и санитарии (как это делают, к примеру, асоциальные личности).

Биологическая сущность человека – основана на его анатомии, физиологии, особенностях функционирования

центральной нервной системы, памяти, мышления, системного анализа и синтеза воспринимаемой информации, с принятием решения, а так же уровнем функционирования кровеносной, мышечной и опорно-двигательной систем, которые присущи всему человеческому роду.

Сознательный выбор профессии, направленный на помощь населению, откладывается на личности специалистов медико-профилактического профиля ещё на этапе выбора профессии, и становления личности в профессиональном плане на этапе обучения в медицинском вузе [1-15].

Профилактика не инфекционных заболеваний, охрана здоровья трудоспособного населения и охрана окружающей среды являются основным направлением гигиены и экологической медицины.

Санитария, как основа гигиены - заботится о рабочем месте каждого члена трудового коллектива, как с точки зрения оптимальных условий труда для индивидуального здоровья на рабочем месте, так как и на этапе проектирования любого объекта закладываются строгие санитарно-гигиенические нормы тепла, света, влажности, позволяющие сохранять коллективное здоровье. На государственном уровне в комплекс мероприятий по обеспечению санитарной и эпидемиологической безопасности входит также конкретная медицинская помощь:

- 1) первичная медико-санитарная помощь;
- 2) специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь;
- 3) скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь;
- 4) паллиативная медицинская помощь.

Вопрос охраны здоровья населения Российской Федерации (РФ) и здоровьесбережения нации зависит от многих факторов, таких как условия

жизни, учёбы, характера трудовой деятельности, соблюдения режимов питания, труда и отдыха, состояния окружающей среды, качества воздуха, воды, пищи и др.

Охрана здоровья населения – это задача общегосударственного масштаба, так как из отдельных единиц складывается здоровье целой нации, и всегда на переднем крае охраны здоровья стоят специалисты медико-профилактического профиля.

Цель. Провести анализ научных исследований о значимости и роли личности медико-специалистов профилактического профиля в поддержании и сохранении здоровья, и работоспособности трудоспособного населения, с учётом климато-географических условий, характера и занятости трудовой деятельности, образа жизни для принятия комплекса мер гигиенического характера по профилактике профессиональных заболеваний всех категорий населения.

Материалы и методы. Аналитический метод, социологические (анкетирование, интервьюирование), статистические (альтернативный, графический, корреляционный анализ, математического прогнозирования, моделирования), и комплекс гигиенических методов исследования (с оценкой соответствия их гигиеническим нормативам и нормам общества).

Результаты и обсуждение. Становление личности специалиста медико-профилактического профиля на данном этапе развития общества общественно необходимо, так как его роль и значимость в сохранении здоровья населения трудно переоценить. Специалист медико-профилактического профиля – это врач, специализировавшийся в области санитарного дела и обычно не работающий в клинических областях медицины, а его практическая деятельность связана с профилактикой заболеваний [2]. Обучающийся медико-профилактического факультета

проходит подготовку в течение шести лет в медицинских вузах по специальности «Медико-профилактическое дело», направление подготовки которых посвящена вопросам обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. По окончании вуза и сдаче (защите) государственных экзаменов, вручается диплом и сертификат специалиста дающие право работать по данной специальности в практическом здравоохранении.

Санитарный врач – это специалист (врач-гигиенист), отвечающий за санитарно-эпидемиологическое здоровье населения РФ. Направление профессиональной деятельности санитарного врача – это профилактика заболеваний, так как он в процессе своей деятельности анализирует влияние различных неблагоприятных факторов на здоровье человека, и формирует оптимальные условия среды обитания человека, разрабатывает практические рекомендации по снижению вредных экологических, профессиональных и других факторов, негативных влияющих на здоровье, и приводящих к развитию заболеваний, снижающих продолжительность и качество жизни населения проживающего в различных климато-географических зонах, и с различным характером и условиями трудовой деятельности, помимо этого он проводит постоянный санитарный мониторинг. Кроме того, профессия санитарного врача подразумевает выдачу лицензий медицинским организациям и сертификатов соответствия на продукцию, реализуемую населению, организацию противоэпидемических мероприятий. В процессе своей профессиональной деятельности выпускник медико-профилактического факультета медицинского вуза включает три направления деятельности:

Первое направление – программа детального осмотра оценки и соответствия действующему санитарно-гигиеническому законодательству

предприятий и организаций различных форм собственности, кроме того оценке подвергаются различные объекты экономики: авто-, железнодорожные, авиа -, морские и речные вокзалы, лечебно-оздоровительные учреждения, рынки и магазины, стадионы, пляжи, самолёты, поезда, корабли, автобусы и др. При обнаружении нарушений санитарного законодательства санитарный врач делает предупреждение или взыскивает штрафы от имени главного государственного санитарного врача РФ за нарушение санитарно-гигиенических норм и санитарных правил.

Второе направление – санитарный врач осуществляет государственный контроль за соблюдением санитарных норм при планировании и строительстве городов, заводов и фабрик, сельскохозяйственных и других предприятий. Контроль включает в себя соблюдение норм отвода санитарно-охранительных зон при выборе земли под застройку, контроль за очистными сооружениями, качеством воды и воздуха в городах, посёлках и промышленных центрах, а также контроль за фоновой радиацией.

Третье направление – санитарный врач осуществляет государственный контроль за контролем за реализацией продовольствия и товаров народного потребления в части срока годности, качества и безопасности для здоровья населения. Контроль включает в себя соблюдение норм рецептуры блюд в столовых, кафе и ресторанах, гигиенический контроль состава материалов для изготовления игрушек и одежды для детей, контроль за качеством лекарственных средств и соблюдением сроков годности лекарств в аптечной розничной сети, контроль за организацией питания в детских садах, школах, училищах, лицеях, колледжах и вузах.

Профессия санитарного врача подразделяется на более узкие специализации:

- врачи-гигиенисты, медико-профилактического (общее санитарное) направления, занимающиеся общими вопросами профилактики и надзора (экология, вода, воздух, почва);

- санитарные врачи, специализирующиеся по жилищно-коммунальному хозяйству, несущие ответственность за предупреждение заболеваний в жилищно-коммунальной сфере;

- санитарные врачи, осуществляющие пищевой контроль и стоящие на страже здоровья населения в области профилактики пищевых отравлений и соблюдения контроля качества продуктов питания;

- санитарные врачи, осуществляющие надзор в промышленности, и поддерживающие охрану здоровья работников промышленности;

- санитарные врачи, работающие в детских учреждениях, и отвечающие за охрану здоровья детей;

- военные санитарные врачи, отвечающие за санитарно-гигиеническое состояние армии и флота.

Должность санитарного врача есть практически в любых организациях и предприятиях любой форм собственности: Роспотребнадзоре,

санитарно-эпидемиологических лабораториях, пищевых предприятиях, ЦГСЭН, в санаториях, профилакториях, оздоровительных центрах, на транспорте и промышленности.

Исходя из должностных обязанностей, санитарный врач выполняет следующие мероприятия:

- надзор за соблюдением санитарного законодательства;

- контроль за защитой прав потребителей в части соблюдения гигиенических норм и санитарных правил;

- санитарно-пропускной режим на границе, проверка и регистрация ввозимых товаров;

- проверка предприятий на соответствие санитарным нормам (условия труда, состояние работников, работа столовых при их наличии, санитарно-

эпидемиологического режим), с обязательным проведением лабораторных анализов и экспертиз, при необходимости;

- надзор за работой детских и оздоровительных учреждений;

- оформление санитарных книжек и подготовка медицинской документации по итогам проводимых проверок.

Требования, предъявляемые к должности – санитарный врач в настоящее время включают в себя: высшее медицинское образование, действующий аккредитационный лист по медико-профилактическому делу, знание санитарных норм, уверенное пользование персональным компьютером, наличие сертификата специалиста и медицинской книжки. Опыт, мастерство и качество работы санитарного врача, оценивается квалификационными категориями, которые присваивает комиссия после защиты исследовательской работы. Во время защиты, квалификационная комиссия оценивает навыки санитарного врача в области диагностики, лечения, профилактики, а также актуальность его знаний. Различают следующие квалификационные категории:

- вторая – свыше трёх лет стажа;

- первая – более семи лет стажа;

- высшая – более десяти лет стажа.

Присвоенная комиссией квалификационная категория позволяет занимать санитарным врачам более высокие должности в медицинских учреждениях, и даёт право на надбавку к зарплате, повышает профессиональный статус и доверие у окружающих. Ещё большего профессионального признания можно добиться, выступая с докладами на конференциях и симпозиумах, а также путём публикаций результатов работы в виде тезисов научных статей в научных журналах и сборниках научных трудов. Санитарный врач имеет право не квалифицироваться, но это затруднит его карьерный и профессиональный рост.

Проведенный анализ теоретических подходов к профессиональной

подготовке санитарного врача, практический опыт, изложенный в работах ученых и практиков, собственная практическая деятельность по проектированию и реализации профессиональной подготовки позволил нам создать описательную модель личностного компонента выпускника медицинского вуза, отражающую наше видение решения проблемы подготовки санитарного врача – гуманиста, глубоко любящего свою профессию и стоящего на страже охраны здоровья населения [1-15].

Под гуманизмом понимается наличие у санитарного врача активной жизненной позиции, т.е. такого отношения к жизни, которое не может выражаться в равнодушии, с сочетанием постоянного выполнения профессионального долга, долга – санитарного врача профилактика, основанного на единстве слова и дела, высокой культуры и огромном багаже медико-биологических знаний.

Сегодня быть гуманистом – это значит видеть в человеке личность, уважать её достоинство, помогать на стадии развития премоурбидных состояний помочь человеку сохранить здоровье. В данной ситуации очень важно научиться прощать чужие ошибки, неопытность, отчасти и тягу к вредным привычкам (алкогольной и табачной зависимостям, пищевым нарушениям и пристрастиям к перееданию). Однако непростительными должны быть любые проявления пренебрежения, грубости и неуважения к человеческой личности.

Структура формирования личности санитарного врача включает в себя три основных параметра: индивидуально-психологический, мировоззренческий и социально-психологический компоненты, все они подвергаются коррекции на стадии получения профессионального образования в медицинских вузах [1, 2, 6].

Индивидуально – психологическая сторона личности санитарного врача отражает специфику функционирования

её психических процессов, свойств, состояний и образований, направленных на охрану здоровья населения.

Мировоззренческая сторона личности санитарного врача отражает общественно значимые качества и особенности его личности, позволяющие занимать достойное место в обществе и включает в себя мировоззрение направленное на привитие у окружающих мотиваций к ведению здорового и безопасного образа жизни, способствующих формированию здорового морального и нравственного облика человека.

Мировоззрение личности – это сложившаяся у неё система убеждений, научных взглядов на окружающий мир, общество, человеческие отношения, которые стали её внутренним достоянием и отложились в сознании в виде определенных жизненных целей и интересов, отношений, позиций направленных на профилактику возникновения заболеваний у населения.

Моральный облик личности – это система представлений о морали, отражающая наличие у неё твердых устоев и определяющая её действия и поведение в обществе направленные на профилактику зависимостей и заболеваний, в том числе и передающихся половым путём.

Нравственный облик личности – это устойчивая система жизненных взглядов на нормы отношений людей в обществе и их достойное взаимодействие, в отличие от окружающего нас окружающего мира. Когда мы говорим о гуманистических качествах личности санитарного врача, то предполагаем, что он должен обладать чувством долга, профессионализмом, активной жизненной позицией, равнодушием, единством слова и дела, высокой медико-биологической и общечеловеческой культурой, нравственностью, знаниями и умениями, способностью к самоотдаче и прощению ошибок людей – это и есть моральный

облик современного специалиста медико-профилактического профиля.

Нравственная же сторона личности специалиста медико-профилактического профиля должна быть сформирована таким образом, чтобы эти качества направленные на охрану здоровья всех членов общества имели устойчивый характер, на уровне убеждений, норм поведения и мировоззрения каждого сотрудника Роспотребнадзора.

Социально-психологическая сторона личности санитарного врача отражает её основные качества и характеристики, позволяющие ей играть определенные доминантные профилактические роли в обществе, занимать определенное положение среди других членов общества. Она включает в себя: отношение к другим людям, социальные роли личности, её социальные позиции и социальные установки.

Отношение к населению – это есть совокупность жизненных проявлений индивидуально- и социально-психологических качеств личности специалиста медико-профилактического профиля, отражающее её поведение, направленное на охрану здоровья всех членов общества, и проявляющееся в её отношении, уровне общения и взаимодействия с другими людьми.

Для студента – выпускника медико-профилактического факультета медицинского вуза очень важным является желание находиться на рубеже охраны здоровья населения РФ, выявлять опасные и вредные факторы: химические, радиоактивные вещества и биологические агенты в окружающей нас среде (воде, почве, воздухе, продуктах питания) и тем самым защищать и сохранять целостность и жизнеспособность нации и Российского государства в целом, вызывать профессиональное уважение других людей на основе активной гуманистической позиции во взаимоотношениях.

Социальные роли специалистов медико-профилактического профиля – это

способы поведения человеческой личности, обуславливаемые её индивидуально- и социально-психологическими особенностями, позволяющими завоевывать определенный авторитет и доверие со стороны других людей, через выбранную профессию и идеал – помогать людям. Человек в белом халате, наверное, в наибольшей степени ориентирован на гуманистические социальные роли в Российском обществе. Прежде всего специалист медико-профилактического профиля направлен на выполнение своих должностных обязанностей в обществе в соответствии с профессиональным уровнем подготовки, образованием и занимаемой должностью.

Социальные позиции личности врача - специалиста медико-профилактического профиля – это взгляды, убеждения и представления о человеческой личности, реализуемые в профессии и отстаиваемые ею на протяжении своей профессиональной и человеческой жизнедеятельности во взаимоотношении с населением РФ. Убежденность врача - специалиста медико-профилактического профиля в правильном выборе своей профессии и необходимостью для населения РФ своей профессиональной деятельности, любви к выбранной профессии, стоящей более 100 – лет на рубеже охраны здоровья населения.

Социальные установки личности специалиста медико-профилактического профиля – это настроенность профессионала на определенное отношение к обществу и другим людям. Социальная настроенность формируется не только в стенах медицинского вуза, но и через всю дальнейшую профессиональную деятельность врача - специалиста медико-профилактического профиля, базирующуюся на основе действующего федерального законодательства в области охраны здоровья граждан РФ и государственной политики, реализуемой в государстве.

Социально-психологическая сторона личности специалиста медико-профилактического профиля проявляется в безусловном уважении достоинства другого человека, желание помочь в трудную минуту, ориентация на гуманные отношения со всеми членами общества направленные на охрану здоровья населения РФ, их совместная социально значимая деятельность, готовность к саморазвитию, выполнение своего гражданского и профессионального долга и своих социальных ролей. Все составляющие личностного компонента модели подготовки выпускника медико-биологического профиля медицинского вуза, и дальнейшее его профессиональное становление в должности врача - специалиста медико-профилактического профиля взаимодействуют между собой и неразрывно связаны. Нами рассмотрены гуманистические аспекты модели формирования личности санитарного врача с позиции компонентного профессионального анализа, выявлены взаимосвязи между

различными компонентами, направленными на общую цель – охрану здоровья населения РФ.

Выводы. На основе параметрического анализа нами установлена качественная характеристика функционирования системы формирования личности специалиста медико-профилактического профиля от момента поступления в медицинский вуз, до профессионального становления в должности, которая предполагает функционирование вышеперечисленных профессиональных и гуманистических качеств личности на достаточном и высоком уровнях.

Проблема охраны здоровья населения, должна решаться через формирование системы мотивации быть здоровыми, и по своему содержанию является междисциплинарной и включает в себя гигиенические, медико-биологические, социальные, психологические и иные аспекты, а это уже является неотъемлемой составной частью государственной идеологии, но главным аспектом является личность специалиста и её ответственность в плане охраны здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бонченков И.А. Компетентность и компетентностный подход к образовательному процессу в вузе / И.А. Бонченков, О.А. // Савченко Вестн. Сибирского отд-ния Акад. Воен. наук. - Омск: АВН, 2013. - Вып. 23. - С. 230-234. – EDN ZQYIF.
2. Дорофеев С.Б., Бабенко А.И. Общие методические подходы, определяющие стратегические позиции в формировании здорового образа жизни населения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2017; 25(1):7-13. DOI <https://dx.doi.org/10.1016/0869-866X-2017-25-1-7-13>.
3. Гигиеническая оценка двигательной активности и физической подготовленности школьников: отчёт о НИР шифр «Гигиенист» / [Ерофеев Ю.В.], Новикова И.И., Флянку И.П., Вейних П.А., Савченко О.А. – Омск: ОАБИИ, 2016. – 105 с. – Инв. №311.
4. Климов В.В., Новикова И.И., Савченко О.А. Модель дополнительных профилактических мероприятий, направленных на предотвращение негативных изменений здоровья курсантов. Медицина труда и промышленная экология. 2023; 63(3): 155-162.

<https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-3-155-162>].

5. Кузнецов, С.М. Пути формирования здоровой личности на этапе получения профессионального образования / С.М. Кузнецов, О.А. Савченко // Мы выбираем здоровье (пути формирования здоровой личности на этапе получения профессионального образования): сб. матер. междунар. науч.-практ. конф. (г. Омск, 22 апреля 2017 г.). – Омск: Изд-во ОмГМУ, 2017. – С. 51-63.
6. Новикова, И.И. Гигиеническая оценка факторов обучения и жизнедеятельности курсантов в период обучения в военной образовательной организации / И.И. Новикова [и др.] // Медицина труда и экология человека. – Уфа: ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». – 2021, № 2 (26). – С. 48-59.
7. Разработка методики самоконтроля и ранней диагностики отклонений в состоянии здоровья курсантов с учётом факторов окружающей среды: отчёт о НИР шифр «Диагностика О-20» / Разгонов Ф.И., Климов В.В., Савченко О.А., Новикова И.И., Семёнова Е.В., Ступа С.С., Костюк И.И. – Омск: ОАБИИ, 2021. – 114 с. – Инв. №66291.

8. Организация профилактической работы с населением сельской местности (на примере крупного агропромышленного региона Сибири) / В.Г. Бережной, И.И. Новикова, Ю.В. Ерофеев, О.А. Савченко // Наука о человеке: гуманитарные исследования. – 2014. – №2(16). – С. 56-62. – EDN SHQRAL.
9. Основы гигиенических знаний и здорового образа жизни: учебное пособие для обучающихся средних и высших учебных заведений / О.А. Савченко, И.И. Новикова, Р.И. Айзман [и др.]. – Омск: Омская гуманитарная академия, 2021. – 143 с. – ISBN 978-5-98566-200-9. – EDN QRLXZH.
10. Савченко, О.А. О формировании здорового образа жизни / О.А. Савченко. – Москва : Академия медико-технических наук, 2015. – 84 с. – EDN CDQHPO.
11. Савченко, О.А. Формирование мотивации к здоровому образу жизни, сохранению и укреплению здоровья на этапе получения профессионального образования / О.А. Савченко, П.А. Вейних, В.Г. Бережной // Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. – 2015. – №2(263). – С. 33-36. – EDN TQMIMR.
12. Савченко, О.А. Сохрани и преумножь или искусство быть здоровым / О.А. Савченко. – Санкт-Петербург - Омск: Издательство Омского автобронетанкового инженерного института, 2017. – 133 с. – EDN ZOANOD.
13. Степанов, А. П. Реализация концепции обучения и воспитания военнослужащих на этапе получения профессионального образования / А.П. Степанов, О.А. Савченко, С.В. Мещеряков // Актуальные проблемы современного инженерного образования : Материалы III Всероссийской научно-практической конференции, Омск, 10 ноября 2017 года. Том Часть 2. – Омск: Омский автобронетанковый инженерный институт, 2017. – С. 36-42. – EDN ZSDXUP.
14. Формирование мотивации курсантов к здоровому образу жизни, сохранению и укреплению здоровья на этапе получения профессионального образования: отчёт о НИР шифр «ЗОЖ» / [Ерофеев Ю.В.], Новикова И.И., Савченко О.А., Землячёв Э.В., Климов В.В., Забаровский С.А., Кайсин А.С. – Омск: ОАБИИ, 2013. – 121 с. – Инв. №56728.
15. Liu Y.Z., Ye Z.H., Yang W.L., Zhu J.X., Lu Q.J., Su W.L. Carpal canal ultrasound examination in patients with mild hand-arm vibration disease. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2016; 34(8): 608-611. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2016.08.013>.

РОЛЬ ВОСПИТАТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ В ЛИЧНОСТНОМ РАЗВИТИИ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

Цускман И.Г., Степанова Л.В., Сергеева Е.Д., Шоронова А.Ю.

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

Авторы:

Цускман Ирина Геннадьевна, к.в.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Степанова Людмила Владимировна, к.в.н., старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Сергеева Елена Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Шоронова Анастасия Юрьевна, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Автор, ответственный за переписку:

Цускман Ирина Геннадьевна, 644099, г. Омск, ул. Спартаковская 9. ira.tsuskman@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-43-48

Резюме

Модернизация образования в России и новые реалии деятельности высших учебных заведений в современных условиях ставят на повестку дня повышенный интерес к воспитанию будущих специалистов. При этом цели и задачи воспитательной работы реализуются одновременно, а главной целью является максимально возможное вовлечение студентов в целенаправленную и организованную деятельность, способствующую реализации их интеллектуального, нравственного, творческого и физического потенциала.

Социологическое исследование, являясь связующим звеном между теоретическими знаниями и реальной действительностью, позволяет выявить проблемы, найти пути их решения, с учетом мнения самих обучающихся. На основе результатов опроса в статье рассматриваются вопросы о роли внеучебной работы как фактора личностного развития и воспитания студентов, раскрываются некоторые проблемы, предлагаются возможные пути их решения. Исследуя эффективность внеучебной деятельности, авторы анализируют структуру свободного времени студентов лечебного факультета ОмГМУ, что позволяет по-новому взглянуть на основные направления организации внеучебной работы студентов-медиков.

Ключевые слова: внеучебная работа; личностное развитие; воспитание студентов.

THE ROLE OF EDUCATIONAL WORK IN THE PERSONAL DEVELOPMENT OF MEDICAL STUDENTS

Tsuskman I.G., Stepanova L.V., Sergeeva E.D., Shoronova A.Yu.

Omsk State Medical University

Modernization of education in Russia and new realities of activity of higher educational institutions in modern conditions put on the agenda an increased interest in the education of future specialists. In this case, the goals and objectives of educational work are realized simultaneously, and the main goal is the maximum possible involvement of students in

purposeful and organized activities that contribute to the realization of their intellectual, moral, creative and physical potential.

Sociological research, being a link between theoretical knowledge and real reality, allows to identify problems, find ways to solve them, taking into account the opinion of the trainees themselves. Based on the results of the survey, the article deals with the role of extracurricular activities as a factor of personal development and education of students, reveals some problems, suggests possible ways of their solution. Investigating the effectiveness of extracurricular activities, the authors analyze the structure of free time of students of the medical faculty of Omsk State Medical University, which allows a new look at the main directions of organization of extracurricular activities of medical students.

Keywords: extracurricular activities; personal development; education of students

Модернизация образования в России и новые реалии деятельности высших учебных заведений в условиях изменившихся международных связей ставят на повестку дня повышенный интерес к воспитанию будущих специалистов любого профиля [1-3]. При этом исследователи расходятся во мнении о необходимости активного участия образовательных учреждений в организации внеучебных мероприятий. С одной стороны, досуг в университете предоставляет возможности для целенаправленной и контролируемой социализации обучающихся. С другой стороны, несмотря на возрастающий масштаб регулируемых процессов в нашей жизни и стандартизацию поведения, досуг все же предполагает проявление свободной и креативной творческой деятельности студентов. Подобное разногласие мнений подчеркивает их общие взгляды и определяет роль и значение воспитательной деятельности в условиях университета, способствуя формированию и постановке жизненных целей и задач будущих специалистов [4,5].

При исследовании эффективности внеучебной работы важно проанализировать структуру свободного времени студента в условиях современного общества, собственный взгляд обучающихся на роль воспитательной работы в формировании профессиональных компетенций [6]. Именно это помогает спрогнозировать, в какой степени тот или иной формат

внеучебной деятельности будет влиять на обучающихся. Структура свободного времени студента – актуальный вопрос в наше время, потому что современная индустрия развлечений и информационно-коммуникационная сеть Интернет являются серьезными конкурентами для высших учебных заведений в плане разнообразия и качества организации досуга молодых людей [7].

Основной целью воспитательной работы высших учебных заведений является максимально возможное вовлечение студентов в целенаправленную и организованную деятельность, способствующую реализации их интеллектуального, нравственного, творческого и физического потенциала. При этом цели и задачи воспитательной работы реализуются одновременно, как в учебном процессе, так и во внеучебное время. Значение внеучебной работы определяется, как целенаправленный процесс, развивающий личность студентов и создающий условия для формирования важных профессиональных качеств будущих врачей.

В настоящее время для анализа и перспективы развития любого вида деятельности считается важным проведение социологического исследования, которое служит связующим звеном между теоретическими знаниями и реальной действительностью, позволяет выявить проблемы, найти пути их решения, с учетом мнения самих обучающихся.

Авторами организован анонимный анкетный опрос обучающихся на лечебном факультете ОмГМУ с использованием специально разработанной анкеты, позволивший изучить структуру организации внеучебной работы университета, ее эффективность, а также собственные ожидания и представления студентов о видах и функциях внеучебной работы. Анкетированием было охвачено 764 человека лечебного факультета ОмГМУ 1-6 курсов.

Студентам предлагалось ответить на ряд вопросов:

- На каких курсах, по Вашему мнению, внеучебная работа наиболее значима?
- В каком из направлений внеучебной работы, вы принимаете участие?
- Причина, по которой студенты университета не участвуют во внеучебной деятельности?
- Как Вы оцениваете организацию культурно-массовых мероприятий в университете?

➤ Каковыми должны быть задачи и направления внеучебной работы со студентами в вузе в современных условиях по-вашему мнению?

Анализ ответов на вопросы позволил сформировать определенные взгляды на роль воспитательной работы в вузе как фактора личностного роста будущих специалистов.

Большинство респондентов (53,1%) считают, что внеучебная работа важна и значима на протяжении всего периода обучения, вопреки высказываемому порой мнению о важности ее осуществления только на младших курсах для вхождения студентов в новые жизненные обстоятельства. Только 15,4 % отмечают эффективность внеучебной работы на 1-м и 2-м курсах. Такой низкий процент может быть связан с серьезными проблемами адаптации к условиям специфической организации образовательного процесса в медицинском вузе, трудностями перестройки учебного графика у недавних школьников и неумением правильно организовать свое свободное время (рисунок 1).



Рисунок 1. Оценка роли воспитательной работы на 1-6 курсе

Анализ форм и видов внеучебной деятельности в ОмГМУ показал, что в студенческой аудитории лечебного факультета востребованы мероприятия, содержащие соревновательную составляющую (конкурсы, олимпиады, спортивные состязания). Наиболее привлекательным для обучающихся является участие в традиционных студенческих конкурсах «Студенческая весна» и «Посвящение в студенты» при этом незначительная доля (3,7%) опрошенных принимают участие сразу в двух и более направлениях.

Спортивные увлечения, по сравнению с другими видами деятельности, к сожалению, не преобладают в интересах студентов (13,5% опрошенных), несмотря на внимание, которое уделяется к развитию спорта в стране. Волонтерская деятельность привлекает 16%, но рассматривается обучающимися как огромный потенциал реализации их творческих возможностей в зависимости от направления волонтерской деятельности.

Особого внимания заслуживают обучающиеся, не участвующие во внеучебных воспитательных мероприятиях (более половины). Необходимо отметить, что среди них достаточное количество обучающихся, предпочитающих повышение своего интеллектуального уровня и активно участвующих в научных мероприятиях и кружках. Возможно, этим обусловлен самый распространенный ответ на вопрос о причине, по которой обучающиеся не участвуют и не посещают культурно-массовые, спортивные и другие мероприятия во

внеучебное время. «Нет времени из-за учебы» - ответили 85,2% респондентов. Изучение структуры других причин позволяет сделать выводы о необходимости внесения корректив в концепцию организации воспитательной работы в вузе с целью мотивации вовлечения обучающихся в различные мероприятия. Так в ходе опроса выявлено, что:

- не хотят проводить свободное время в вузе (36,9%);
- неудобный режим проведения внеучебных мероприятий (34,3%);
- далеко добираться до места проведения (38,3%);
- не знают о существовании Управления по молодежной политике и социальному развитию (25,6%)
- нет интересных направлений (17,6%)

Другие основания из предложенных, по которым не участвуют студенты во внеучебных мероприятиях, назывались сравнительно редко.

Вполне вероятно, что в данном случае распределение ответов студентов свидетельствует о недостаточно активной информированности и уровне мотивации при организации соответствующих мероприятий.

Необходимо отметить, что уровень организации культурно-массовых мероприятий в университете, большинством опрошенных (68,2%) оценивается на «хорошо» и «отлично». Однако часть респондентов (4,1%) считает ее неудовлетворительной (рисунок 2).



Рисунок 2. Отношение студентов к культурно-массовым мероприятиям в университете.

Большинство опрошенных респондентов (64,0%) отмечают комфортную атмосферу при участии во внеучебных мероприятиях, и что более важно, формирование доброжелательных и дружественных отношений среди участников, что создается на основе взаимопонимания и сотрудничества даже в условиях конкуренции.

Однако 26% респондентов отмечают частичный дискомфорт в ходе участия, и это достаточно большая группа обучающихся, которые требуют особого внимания. Возможно, за счет них и увеличивается число старшекурсников, не желающих участвовать в мероприятиях, проводимых во внеучебное время и отсутствием интереса к судьбе одногруппников. Можем предположить, что для дальнейшего сохранения дружественных отношений, необходимо их поддерживать (беседы, тренинги с психологом и т.д.), а также оказывать помощь в решении возникающих конфликтов.

Пониманию роли воспитательной работы для формирования профессиональных компетенций

глазами студентов отведен отдельный раздел анкеты. Полученные ответы подтверждают тот факт, что наиболее важным направлением внеучебной деятельности факультета является работа, направленная на воспитание личностных качеств у студентов, которые необходимы для успешной реализации их в профессиональном плане (самодисциплина; ответственность за свои поступки; способность организовать и руководить деятельностью других людей; способность к труду и жизни в современных условиях).

Оценивая перспективы развития внеучебной работы, большинство респондентов (76,3%) отметили, что основными задачами ее реализации видят формирование профессионально важных качеств личности, 61,4% указали на поддержку и развитие индивидуальности студента. Необходимо отметить, что данные ответы соответствуют задачам, которые ставит перед собой Управление по МП и СР университета (рисунок 3).

Каковыми должны быть задачи и направления внеучебной работы со студентами в вузе?



Рисунок 3. Задачи воспитательной работы университета

Проведенное исследование позволило авторам сделать ряд выводов.

Внеучебная работа является важной составляющей формирования профессиональных компетенций в течение всего периода обучения в медицинском вузе, а ее интенсификация на первом курсе необходима не только для адаптации бывших школьников к условиям образовательной деятельности в вузе, но и определяет формирование доброжелательной атмосферы в коллективе, прежде всего в группе, воспитание духа корпоративности, что необходимо для фундаментальной подготовки специалиста.

При осуществлении концептуальных основ системы воспитания необходимо

осуществление информационного, научно-методического и психолого-педагогического сопровождения воспитательного процесса через координацию деятельности административного, педагогического и студенческого составов вуза.

Внеучебная работа в медицинском вузе, организованная с учетом интересов и запросов большинства обучающихся, является одним из факторов личностного развития и воспитания студентов и способствует достижению целей эффективной профессиональной подготовки будущих специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жоголева О.Р. Роль системы воспитания в организации вузовского социума / О.Р. Жоголева // Социально-экономические проблемы трансформационной экономики. Сборник материалов. – Тюмень: Изд-во «Вектор Бук», 2006. В.4. С. 212–216.
2. Зимняя И.А. Воспитательная деятельность образовательного учреждения как объект комплексной критериальной оценки (к постановке проблемы исследования). М.: Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов, 2002. 34 с.
3. Москвин В.А. Главные элементы качества работы вуза // Вестник Московского университета, 2014. №1. С. 22–32.
4. Панкевич В.И., Попова А.О. Вовлеченность студентов во внеучебные организации университета //

Международный научно-исследовательский журнал, 2015. № 6 (37). С. 59–62.

5. Расщепкина Е.Д. Специфика воспитательной работы в вузе // Теория и технология металлургического производства, 2010. №10. С. 212–218.

6. Смирнов В.А. Внеучебная работа в вузе: некоторые проблемы и возможные пути развития // AlmaMater, 2014. №11. С. 17–23.

7. Струганов С.М., Санков П.А., Глубокий В.А. Организация свободного времени студенческой молодежи в современном обществе. Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта., 2019. №10(176). С. 344–349

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПОЛИКЛОНАЛЬНОСТЬ, КАК ФАКТ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРОТИВООПУХОЛЕВОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Логинава В.И., Набока М.В.

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

Авторы:

Логинава Виктория Ивановна, студентка 5 курса педиатрического факультета, 538 группы ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. toru160400@gmail.com

Набока Максим Владимирович, ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России nabokamax@mail.ru

Автор, ответственный за переписку:

Логинава Виктория Ивановна, студентка 5 курса педиатрического факультета, 538 группы ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. toru160400@gmail.com

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-49-56

Резюме. В данном обзоре приведены данные литературы по вопросу поликлональности, как фактора возникновения резистентности к противоопухолевому лечению. Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием, и типирование опухолей имеет первостепенное значение для достижения хороших клинических результатов. Хотя принято стратифицировать и лечить опухоли молочной железы как единое целое, результаты исследований внутриопухолевой гетерогенности и раковых стволовых клеток повышают вероятность того, что в опухоли могут сосуществовать сразу несколько подтипов рака молочной железы. Определенная роль принадлежит пластичности в динамических преобразованиях между подтипами рака молочной железы, клинические последствия которой будут заключаться в необходимости применения комбинированных терапевтических стратегий, которые учитывают отдельные формы заболевания и их пластичность. Соответственно, совершенствование технологий одноклеточного секвенирования будет иметь решающее значение для диагностики и стратификации отдельных подтипов заболевания вплоть до клеточного уровня.

Ключевые слова: внутриопухолевая гетерогенность, пластичность, рак молочной железы, раковые стволовые клетки

BREAST CANCER: POLYCLONALITY AS A FACT OF RESISTANCE TO ANTITUMOR TREATMENT.

Loginova V.I., Naboka M.V.

Omsk State Medical University

Summary. In this review the data of literature on the issue of polyclonality as a factor of resistance to antitumor treatment are given. Breast cancer is a heterogeneous disease and tumor typing is of paramount importance to achieve good clinical outcomes. Although it is common to stratify and treat breast tumors as a single entity, findings of intratumoral heterogeneity and cancer stem cell research raise the possibility that multiple breast cancer subtypes may coexist in a tumor. Plasticity plays a role in the dynamic transformation between breast cancer subtypes, the clinical implications of which will be the need for combination therapeutic strategies that take into account individual disease forms and their

plasticity. Accordingly, improvements in single-cell sequencing technologies will be crucial for the diagnosis and stratification of individual disease subtypes down to the cellular level.

Keywords: intratumor heterogeneity, plasticity, breast cancer, cancer stem cells

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) — это гетерогенное заболевание, включающее в себя множество молекулярных и морфологических подтипов [1-4]. По этой причине необходим индивидуальный подход, чтобы добиться наилучших результатов у пациентов при назначении методов лечения.

Гистологическая классификация рака молочной железы, основанная главным образом на экспрессии рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR) и рецептора ERBB2 (HER2), оказалась полезной и заложила основу для классификации рака молочной железы. Фактически, рак молочной железы является прототипом опухоли, в которой первоначальная молекулярная классификация привела к улучшению результатов, направляя назначение таргетных терапевтических средств, таких как гормональная терапия (например Тамоксифен) и HER2-таргетная терапия (например, трастузумаб). В то время как гистологическая типирование все еще является обычной практикой, технологические достижения выявили дополнительные сложности с появлением по меньшей мере пяти различных молекулярных подтипов (люминальный А, люминальный В, обогащенных Her2, базальный и нормальный), основанных на кластеризации экспрессии генов [1]. Основываясь на этом, комбинированный геномный / транскриптомный анализ рака молочной железы привел к выявлению десяти различных подтипов рака молочной железы на основе интегрированных кластеров [2]. В соответствии с этими достижениями также были предприняты усилия по дальнейшему выделению некоторых из установленных гистологических подтипов для ER-негативного и тройного негативного рака молочной железы [5, 6]. Эти исследования выявили по

крайней мере четыре различных подтипа ER-негативного рака молочной железы и шесть тройных негативных подтипов рака молочной железы соответственно. Прогресс, достигнутый в этих областях, подчеркивает сложность дифференцировки подтипов рака молочной железы, и вполне вероятно, что в будущем будут обнаружены более точные характеристики, основанные на новых параметрах (например, метаболитах). Примечательно, однако, что существует разрыв между методами исследования и современной клинической практикой. Хотя внутреннее подтипирование рака молочной железы используется в исследовательских целях уже более десяти лет [7], геномные тесты PAM50 (например, Prosigna) не использовались специально в клинике для определения подтипов рака молочной железы. С другой стороны, также было бы крайне важно иметь возможность идентифицировать и постоянно разрабатывать таргетную терапию, чтобы соответствовать и улучшать результаты каждого возникающего подтипа. Прогресс в способности точно идентифицировать подтипы рака молочной железы, наряду с доступностью терапевтических средств, направленных против «ахиллесовой пяты» каждого подтипа рака молочной железы, может затем обеспечить более персонализированные подходы, соответствующие прецизионной онкологии. Здесь мы рассматриваем текущие данные, подтверждающие идею сосуществования нескольких подтипов рака молочной железы внутри опухоли, с акцентом на пластичность физиологических функций как движущую силу возникновения различных видов рака молочной железы. Следовательно, мы обсуждаем клинические последствия сосуществующих подтипов рака

молочной железы и перспективную роль одноклеточного секвенирования в обеспечении возможности диагностики рака молочной железы на клеточном уровне. Одноклеточное секвенирование - подход, позволяющий получить данные о последовательности ДНК отдельных клеток с помощью секвенирования и, следовательно, выявлять различия между отдельными клетками одноклеточных организмов, органов, тканей и клеточных субпопуляций многоклеточных организмов. Подход позволяет анализировать функциональные особенности клетки в контексте микроокружения. Секвенирование генома единичной клетки включает несколько шагов: выделение одной клетки, полногеномная амплификация, создание библиотек и секвенирование ДНК с использованием методов секвенирования нового поколения.

Основная часть. Применяемая в настоящее время гистологическая классификация опухолей молочной железы была принята в 2011 г. в Лионе на заседании рабочей группы по опухолям молочной железы в составе Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer — IARC). Согласно современной классификации, опухоли молочной железы подразделяются на: 1.Эпителиальные 2.Мезенхимальные 3. Фиброэпителиальные 4.Опухоли соска 5. Лимфомы 6. Метастатические опухоли 7. Опухоли молочной (грудной железы) у мужчин 8. Клинические типы (воспалительная карцинома и билатеральная карцинома молочной железы).

Концепция раковых стволовых клеток (РСК) существует уже много десятилетий [8] и все еще развивается [9]. Ключевым принципом, который остается неизменным, является функциональная гетерогенность с точки зрения способности инициировать опухоль. [9-11] При раке молочной железы, хотя опухолевые клетки организованы

иерархически, где РСК проявляют признаки стволовых / прогениторных клеток [12], существует пластичность, которая позволяет приобретать признаки РСК объемными опухолевыми клетками [13,14]. Соответственно, возможно, что динамические преобразования в результате дифференцировки и пластичности могут привести к образованию опухолей с клетками, которые соответствуют различным состояниям дифференцировки. [15, 16] Из-за пластичности опухолевых клеток терапевтические стратегии должны будут учитывать все типы клеток в иерархической структуре опухоли, а не только одни РСК, поскольку вновь возникающие популяции РСК могут возникать из объемных опухолевых клеток [17, 18].

Также стоит отметить, что иерархические структуры в опухолях молочной железы не обязательно должны ограничиваться бинарной организацией, состоящей из РСК и опухолевых клеток. Вероятен континуум состояний дифференцировки, которые отражают нормальную иерархию молочной железы и приводят к иерархической гетерогенности в опухолях молочной железы [11, 14]. В связи с этим в нескольких независимых исследованиях наблюдалось наличие минимально перекрывающихся различных популяций РСК в опухолях на основе экспрессии установленных маркеров РСК, таких как CD44 hi / CD24-, ALDH +, CD133+ или CD29 hi/CD61+ [19, 20-22]. Гетерогенность наблюдаемых популяций РСК может быть отражением разнообразия нормальных стволовых / прогениторных клеток молочной железы, которые регулируются пространственно и во времени [30-31]. Это согласуется с мнением о том, что могут существовать “ориентированные на мезенхиму РСК молочной железы” и “эпителиальные РСК молочной железы”, которые более похожи на стволовые клетки молочной железы взрослых

(AMASC) и фетальные маски (FMASC), соответственно [23, 31]. Хотя общее мнение в парадигме РСК заключается в том, что клетки с наименее дифференцированным состоянием (на вершине иерархии) будут демонстрировать наиболее злокачественные признаки (например, повышенный онкогенный потенциал), это может быть обобщением, которое не обязательно должно быть верным в каждом случае. На самом деле, есть сообщения о более дифференцированных люминальных клетках рака молочной железы, обладающих такой же способностью инициировать опухоль, что и базальные / стволовые клетки рака молочной железы [24, 25]. Кроме того, понимание внутренних и нишевых факторов, которые регулируют каждое из нормальных состояний стволовых / прогениторных клеток молочной железы, может пролить свет на уязвимость отдельных популяций РСК. Это особенно важно, поскольку имеются указания на то, что различные РСК могут иметь различную восприимчивость к таргетной терапии против РСК-ассоциированных путей, таких как Notch, Stat3 и TGF-бета [26, 27, 32]. В целом концепция РСК вызвала необходимость учета внутриопухолевой гетерогенности, когда дело доходит до назначения терапевтических средств [11, 28]. Тем не менее, появление отдельных популяций РСК молочной железы, которые могут сосуществовать внутри одной опухоли, усугубляет эту сложность [29, 30]. В более широком смысле, те же основополагающие принципы классификации опухолей для учета межопухолевой гетерогенности могут применяться для руководства назначением терапевтических средств при гетерогенных РСК молочной железы и иерархической гетерогенности внутри опухоли. Однако ключевым отличием будет требование диагностики опухолей молочной железы на клеточном уровне, а не опухоли как объемного образования.

Идея о том, что каждый отдельный подтип рака молочной железы соответствует состоянию дифференцировки клеток молочной железы, представляет собой точку конвергенции между нормальной биологией молочной железы и биологией рака молочной железы [31, 32]. Хотя раковые клетки определенного состояния дифференцировки могут быть только 'кариатурами' и не совсем похожи на своих нормальных аналогов [4], способность распознавать наиболее похожее состояние дифференцировки все же может быть полезной, как и при стратификации пациентов на основе внутренних молекулярных подтипов [1]. Концептуально, если это применимо к наблюдению иерархической гетерогенности / гетерогенных популяций РСК в опухолях молочной железы [13, 17, 18], можно сделать вывод, что множественные подтипы рака молочной железы могут сосуществовать внутри опухоли. Более того, если мы предположим, что иерархическая гетерогенность / гетерогенные популяции РСК существуют в динамическом равновесии, которое определяется главным образом дифференцировкой и пластичностью, возможно, что опухоли молочной железы состоят из смеси взаимопревращающихся подтипов рака молочной железы.

Существуют исследования, подтверждающие факт того, что клетки рака молочной железы могут преобразовываться между различными подтипами заболевания. Неотъемлемой частью этого понятия является исследование, в котором изогенные клетки MCF-7 (эпителиоподобная клеточная линия, полученная из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека) контекстуально отображали паттерны экспрессии генов либо просветных клеточных линий, либо базальных клеточных линий, вводимых внутрипротково через соски или в

жировой ткани молочной железы самок мышей SCID / Beige соответственно [30]. Это подчеркивает возможность пластичности подтипа рака молочной железы [32] и роль микроокружения опухоли в его регуляции. Совсем недавно было показано, что Ror2 (альтернативный сигнальный рецептор Wnt) отрицательно регулирует отдельные субпопуляции с низким содержанием клаудина в опухолях молочной железы с TP53-нулем, которые были классифицированы как базальноподобные [29]. Это исследование иллюстрирует сосуществование клаудин-низких и базальноподобных подтипов в опухолях и потенциал пластичности между ними посредством балансирования канонической и альтернативной передачи сигналов Wnt [18]. Исследования циркулирующих опухолевых клеток у пациентов с первичными опухолями молочной железы, классифицированными как ER +/- Her2, также указывают на потенциальную пластичность подтипа рака молочной железы [30]. Изолированные циркулирующие опухолевые клетки, которые были Her2+ и Her2-, демонстрировали различные фенотипы и терапевтическую уязвимость, но были пластичными и способными к взаимоконверсии, иллюстрируя пластичность экспрессии Her2, одного из трех маркеров, часто используемых при гистологической стратификации подтипов [32]. Все эти примеры иллюстрируют обратимые преобразования при подтипах рака молочной железы.

В случае сравнения первичных опухолей и соответствующих метастазов будут существовать пространственные и временные факторы, которые потенциально могут повлиять на переключение подтипов. Хорошо документировано, что биопсии из разделенных областей опухоли демонстрируют заметное субклональное разнообразие [31]. Продольные

исследования, которые включают последовательную оценку множественных биопсий тканей и жидкостей, также отражают изменения в субклональных популяциях, которые соответствуют прогрессированию заболевания и дифференциальным ответам на терапию [28]. Важно отметить, что имеются доказательства, демонстрирующие внутреннее переключение подтипов при метастазах рака молочной железы в мозг по сравнению с первичными опухолями [29]. В этом конкретном исследовании молекулярные изменения в Her2 и переключение внутреннего подтипа на обогащенные Her2 подтипы могут быть связаны с метастазированием в мозг, что указывает на то, что микросреда мозга может способствовать прогрессированию злокачественных новообразований, вызванных Her2. В отдельном исследовании классификация подтипов PAM50 из 123 парных первичных и метастатических опухолей молочной железы показала, что переключение подтипов действительно происходит преимущественно в тех случаях, когда первичные опухоли были классифицированы как люминальные А, люминальные В или обогащенные Her2 [20], хотя эти переключения подтипов могут быть вызваны другими механизмами, такими как клональная эволюция, а не пластичность. Несмотря на это, имеются данные об иерархической модели метастазирования рака молочной железы [31]. Анализ отдельных клеток метастатических клеток указывает на паттерн экспрессии генов стволовых клеток в инициации метастазирования, которое сопровождается дифференцировкой в более похожие на просветы клетки, которые приводят к прогрессированию метастатического заболевания [21]. Если мы рассматриваем иерархическую неоднородность в опухолях молочной железы как кульминацию различных подтипов заболевания, прямым

клиническим следствием будет применение аналогичных стратегий классификации в соответствии с гетерогенностью, наблюдаемой между пациентами. Следовательно, комбинации соответствующих терапевтических средств, которые наиболее эффективны для каждого из выявленных подтипов, могут быть использованы вместе, чтобы свести к минимуму вероятность рецидива устойчивых остаточных популяций. С учетом этой точки зрения было показано, что трастузумаб при адъювантном введении может ограничить прогрессирование ER + /Her2-ксенотрансплантированных опухолей просвета[22].

Стоит отметить, что, хотя мы уделили особое внимание негенетическим механизмам как движущей силе гетерогенности подтипов рака молочной железы внутри опухоли, весьма вероятно, что могут быть генетические основы. Как указывалось в других источниках, [4, 32] клональная эволюция и иерархическая гетерогенность не являются взаимоисключающими моделями и, вероятно, одновременно оказывают свое влияние на опухоли молочной железы. В этом представлении о множественных подтипах рака молочной железы подразумевается потенциальная возможность взаимодействия между различными типами заболеваний, что в целом относится к внутриопухолевой гетерогенности (т.е. генетической клональной гетерогенности, эпигенетической гетерогенности и гетерогенности, обусловленной шумом), которые были подробно рассмотрены [4, 32]. Эти взаимодействия могут быть кооперативными, разрушительными или нейтральными по своей природе, и были изящно показаны случаи "альтруистических" клонов, которые поддерживают рост опухолей молочной железы в целом [20-22]. Кроме того, кооператив между различными типами клеток также может стимулировать

инвазию и метастазирование [18]. При опухолях молочной железы, вызванных MMTV-PyMT (наиболее часто используемая модель для изучения прогрессирования и метастазирования опухоли молочной железы), было показано, что скопления клеток просвета проникают вместе с главными клетками, которые экспрессируют K14 и проявляют базальные признаки [28]. Интересно, что в этом случае взаимодействующие типы клеток могут взаимно преобразовываться в ответ на внеклеточный матрикс и попадать в кровотоки в виде кластеров до образования метастазов [29]. Следовательно, знание сущностей, присутствующих в опухоли, также может быть информативным, поскольку взаимодействие между подтипами заболевания может привести к непредвиденным свойствам (т. е. целое больше, чем сумма его частей).

Несмотря на потенциальные преимущества подтипирования рака молочной железы на клеточном уровне, существуют определенные практические проблемы, связанные с реализацией этой концепции. Последние достижения в области одноклеточного секвенирования могут помочь в решении этих проблем и, возможно, способствовать их реализации. Решающее значение для этого может иметь адаптация этих технологий к существующим рабочим процессам в диагностике рака молочной железы (например, обычный патологический анализ тканей, зафиксированных в парафине, с формалином (FFPE), или выделение РСК из жидких биоптатов), а именно, одноклеточное секвенирование ДНК / РНК, одноклеточные эпигеномные методы (например, HI-C, ATAC-seq), массовая цитометрия, визуализация методом массовой цитометрии, мультиплексированная ионно-лучевая визуализация (MIBI) и методы гибридизации с мультиплексированным флуоресцентным штрихкодированием - это быстро развивающиеся методы,

которые могут быть инструментальными и техническими аспектами [20-24].

Заключение. Таким образом, рак молочной железы может состоять из нескольких внутриопухолевых подтипов, и эти отдельные формы заболевания потенциально могут быть динамичными из-за пластичности клеток рака молочной железы. Применение одноклеточного секвенирования в диагностических целях будет иметь

важное значение в таком сценарии и может обеспечить лучшее руководство при расшифровке комбинаторных схем лечения. Тем не менее, стоит отметить, что существует существенный разрыв между методами исследования и современной клинической практикой. Таким образом, все еще существуют практические и технические проблемы, которые необходимо решать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdelmoula WM, et al. Data-driven identification of prognostic tumor subpopulations using spatially mapped t-SNE of mass spectrometry imaging data. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(43):12244-12249.
2. Al-Hajj M, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *PNAS.* 2013;100(7):3983-3988.
3. Bendall SC, Nolan GP. From single cells to deep phenotypes in cancer. *Nat Biotechnol.* 2012;30(7)
4. Bheda P, Schneider R. Epigenetics reloaded: the single-cell revolution. *Trends Cell Biol.* 2014;24(11):712-23.
5. Boras-Granic K, et al. Embryonic cells contribute directly to the quiescent stem cell population in the adult mouse mammary gland. *Breast Cancer Res.* , 2014;16(6):487.
6. Brooks MD, et al. Therapeutic Implications of Cellular Heterogeneity and Plasticity in Breast Cancer. *Cell Stem Cell.* 2015;17(3):260-71.
7. Bussard KM, et al. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res.* . 2016;18(1):84.
8. Cejalvo JM, et al. Intrinsic Subtypes and Gene Expression Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res* 2017.
9. Cheung KJ, et al. Collective invasion in breast cancer requires a conserved basal epithelial program. *Cell.* 2013;155(7):1639-51.
10. Cheung KJ, et al. Polyclonal breast cancer metastases arise from collective dissemination of keratin 14-expressing tumor cell clusters. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(7)
11. Cleary AS, et al. Tumour cell heterogeneity maintained by cooperating subclones in Wnt-driven mammary cancers. *Nature.* 2014;508(7494):113-7.
12. Curtis C, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature.* 2012;486(7403):346-52.
13. Davis FM, et al. Single-cell lineage tracing in the mammary gland reveals stochastic clonal dispersion of stem/progenitor cell progeny. *Nat Commun.* 2016;7:13053.
14. De Visser KE, et al. Developmental stage-specific contribution of LGR5(+) cells to basal and luminal epithelial lineages in the postnatal mammary gland. *J Pathol.* 2012;228(3):300-9.
15. Di Palma S, Bodenmiller B. Unraveling cell populations in tumors by single-cell mass cytometry. *Curr Opin Biotechnol.* 2015;31:122-9.
16. Fu NY, et al. Identification of quiescent and spatially restricted mammary stem cells that are hormone responsive. *Nat Cell Biol.* 2017;19(3):164-176.
17. Furth J, Kahn M. The transmission of leukemia of mice with a single cell. *Am. J. Cancer.* 2017;31:276-282.
18. Gao H, et al. Multi-organ Site Metastatic Reactivation Mediated by Non-canonical Discoidin Domain Receptor 1 Signaling. *Cell.* 2016;166(1):47-62.
19. Giesen C, et al. Highly multiplexed imaging of tumor tissues with subcellular resolution by mass cytometry. *Nat Methods.* 2014;11(4):417-22.
20. Hirata E, et al. Intravital imaging reveals how BRAF inhibition generates drug-tolerant microenvironments with high integrin β 1/FAK signaling. *Cancer Cell.* 2015;27(4):574-88.
21. Ignatiadis M, et al. Liquid biopsy-based clinical research in early breast cancer: The EORTC 90091-10093 Treat CTC trial. *Eur J Cancer.* 2016;63:97-104.
22. Ithimakin S, et al. HER2 drives luminal breast cancer stem cells in the absence of HER2 amplification: implications for efficacy of adjuvant trastuzumab. *Cancer Res.* . 2013;73(5): 1635-46
23. Jordan NV, et al. HER2 expression identifies dynamic functional states within circulating breast cancer cells. *Nature.* 2016;537(7618):102-106.
24. Kim J, et al. Tumor initiating but differentiated luminal-like breast cancer cells are highly invasive in the absence of basal-like activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(16):6124-9.
25. Lapidot T, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature.* 2012;367:645-648.
26. Lawson DA, et al. Single-cell analysis reveals a stem-cell program in human metastatic breast cancer cells. *Nature.* 2015;526(7571):131-5.

27. Lehmann BD, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2012;121(7):2750-67.
28. Liu S, et al. Breast Cancer Stem Cells Transition between Epithelial and Mesenchymal States Reflective of their Normal Counterparts. *Stem Cell Reports.* 2014;2(1):78-91.
29. Lloyd-Lewis B, et al. Mammary Stem Cells: Premise, Properties, and Perspectives. *Trends Cell Biol* 2017
30. Luo M, et al. Mammary epithelial-specific ablation of the focal adhesion kinase suppresses mammary tumorigenesis by affecting mammary cancer stem/progenitor cells. *Cancer Res.* . 2019;69(2):466-74.
31. Ly A, et al. High-mass-resolution MALDI mass spectrometry imaging of metabolites from formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Nat Protoc.* 2016;11(8):1428-43.
32. Marusyk A, et al. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer.* 2012;12(5):323-34

ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ: ИСХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У РЕЦИПИЕНТА

Мемус К.П., Храмых Т.П.

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

Авторы:

Храмых Татьяна Петровна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-5508-6679>, SPIN-код: 6932-9968.

Мемус Кирилл Петрович, студент 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-0013-7472>.

Автор, ответственный за переписку:

Мемус Кирилл Петрович, 644099, г. Омск, Партизанская, 20. kirillmemusfff999@gmail.com

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-57-73

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения и дает последний шанс на выздоровление пациентам с терминальными стадиями диффузных заболеваний печени. Доступное количество донорских органов не покрывает потребностей пациентов в постоянно растущих листах ожидания на трансплантацию. В связи с этим, активно изучаются возможности расширения критериев пригодности донорских трансплантатов и широкого внедрения прижизненного донорства. Вместе с расширением донорского пула и снижением смертности в листе ожидания, доноры с расширенными критериями отличаются от оптимальных и ассоциированы с повышенными рисками послеоперационных осложнений. Однако, тщательный анализ всех факторов риска как со стороны донора, так и со стороны реципиента позволяет составить оптимальную пару донор-реципиент. Такой подход способен обеспечить краткосрочные и отдаленные результаты трансплантации от маргинального донора, схожие с исходами трансплантации от оптимального донора. Печень, изъятая от маргинального донора, обладает меньшими адаптивными свойствами и уязвима для ишемии и реперфузии. Ишемия, воздействующая на трансплантат с момента эксплантации, на протяжении транспортировки и во время имплантации запускает каскад альтеративных реакций, который усугубляется началом реперфузии. Совместное влияние ишемии и реперфузии способно вызывать дисфункцию трансплантата в раннем послеоперационном периоде в диапазоне от обратимой, до полной функциональной несостоятельности трансплантата. В связи с этим, все большую актуальность приобретают вопросы консервации и транспортировки донорской печени, а также оптимизация хирургической тактики, с целью максимального снижения влияния ишемии и реперфузии. Целью обзора литературы стал анализ имеющихся в литературе данных о дисфункции печеночного трансплантата, факторов, предрасполагающих к ней, и методах ее профилактики. Приведены основные критерии отбора доноров для трансплантации печени и допустимые на данный момент границы их расширения. Рассмотрены основные механизмы ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата, присущие им морфологические изменения и наиболее частые исходы. Сформулирован ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения в рамках рассматриваемой проблемы.

Ключевые слова: печень, трансплантат, дисфункция трансплантата, цирроз печени.

LIVER TRANSPLANT DYSFUNCTION: OUTCOMES AND PROSPECTS FOR THE PREVENTION OF LIVER CIRRHOSIS IN THE RECIPIENT

Memus K.P., Khramikh T.P.

Omsk State Medical University

Liver transplantation is the only radical method of treatment and gives the last chance for recovery to patients with terminal stages of diffuse liver diseases. The available number of donor organs does not cover the needs of patients in the ever-growing waiting lists for transplantation. In this connection the possibilities of expanding the criteria of donor transplant eligibility and wide introduction of lifetime pre-donation are being actively studied. Together with the expansion of the donor pool and reduction of waiting list mortality, donors with expanded criteria differ from optimal and associated with increased risks of postoperative complications. However, careful analysis of all risk factors on both the donor and recipient side allows for an optimal donor-recipient pairing. This approach can ensure short-term and long-term results of transplantation from a marginal donor similar to those of transplantation from an optimal donor. The liver taken from a marginal donor has less adaptive properties and is vulnerable to ischemia and reperfusion. Ischemia affecting the graft from the time of explantation, during transportation and during implantation triggers a cascade of alterative reactions that is exacerbated by the onset of reperfusion. The joint influence of ischemia and reperfusion can cause the graft dysfunction in the early postoperative period in the range from reversible to complete functional graft failure. In this connection, the issues of preservation and transportation of the donor liver as well as optimization of surgical tactics in order to minimize the influence of ischemia and reperfusion are becoming more and more urgent. The aim of the literature review was to analyze the data available in the literature about the hepatic transplant dysfunction, factors predisposing to it and methods of its prevention. The main criteria of donor selection for liver transplantation and the currently admissible limits of their expansion are given. The main mechanisms of ischemic and reperfusion damage of the transplant, inherent morphological changes and the most frequent outcomes are considered. A number of questions requiring further study within the framework of the problem under consideration are formulated.

Key words: liver, graft, graft dysfunction, liver cirrhosis.

Список сокращений:

DCD – donors after cardiac death

MELD – модель терминальной стадии заболевания печени

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрасфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

ИРП – ишемическое и реперфузионное повреждение

ПНФТ – первично не функционирующий трансплантат

РДТ – ранняя дисфункция трансплантата

ТП – трансплантация печени

ХИ – холодовая ишемия

Введение

Одной из важнейших проблем современной гепатологии является трансплантация печени (ТП), которая не имеет альтернатив среди способов лечения терминальных стадий прогрессирующих диффузных заболеваний печени и становится последним шансом больных на выздоровление [1]. Во всем мире внедряются программы по расширению донорского пула и рационального использования изъятых трансплантатов, активно изучаются вопросы эффективного забора, консервации и транспортировки донорских органов [11]. Стремительное развитие медицинских технологий позволяет обеспечить совершенствование технических аспектов операции, адекватное анестезиологическое пособие и интенсивную терапию, долгосрочное послеоперационное ведение пациентов с прогнозированием и коррекцией имеющихся рисков. Все это в своей совокупности привело к достижению 96% и 71% выживаемости через год и 10 лет после ТП соответственно [8]. В РФ за последние десятилетия отмечается прогрессивный прирост числа проводимых ТП, количество которых возросло практически в 50 раз по сравнению с 2000 г. [13]. По данным главного трансплантолога Минздрава России С.В. Готье, по состоянию трансплантологической службы РФ на 31 декабря 2019 года функционировал 31 центр, выполняющий ТП. При этом за учетный год в России выполнено 584 ТП, а в листе ожидания на ТП находилось 2060 реципиентов с показателем смертности в нем 8,2% (170 пациентов) [3]. Но, несмотря на активное развитие трансплантологии как в России, так и в мире, эта проблема не перестает быть актуальной, что связано с многими не до конца разрешенными вопросами.

Основная часть

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, ТП показана любому пациенту с

терминальной стадией хронического заболевания печени при условии, что ожидаемая продолжительность жизни без нее составит год и менее или качество жизни пациента снижено до неприемлемого уровня с учетом, что операция увеличит продолжительность жизни и/или улучшит ее качество. Среди причин, способных вызвать терминальную стадию хронической печеночной недостаточности лидируют: цирроз печени, вызванный вирусными гепатитами В и С и алкоголем, а также первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит. Пациенты с острой печеночной недостаточностью на фоне лекарственного и иного токсического поражения печени, фульминантного течения острого вирусного гепатита получают абсолютный приоритет в листе ожидания на ТП [1]. Стоит отметить, что среди показаний к urgentной ТП (ретрансплантации) находится и необратимая ранняя дисфункция трансплантата после предшествующей ТП [7,8,24].

В основе современного подхода к оценке реципиент-зависимых факторов риска лежит модель терминальной стадии заболевания печени (MELD), индекс которой используется в том числе и для оценки необходимости ТП конкретному пациенту в данный момент [1,17]. В основе индексации MELD лежат такие лабораторные параметры, как уровень билирубина, креатинина и МНО. Пороговым значением для включения пациента в список ожидания на ТП является $MELD \geq 15$, поскольку показатель годовой смертности после ТП при значениях $MELD \leq 14$ достоверно выше. Несмотря на широкое практическое применение, MELD все же имеет недостаток – оригинальная шкала не учитывает наличие тяжелых осложнений цирроза и многих других прогностически-важных факторов. Таким образом, пациенты с резистентным асцитом, печеночной энцефалопатией, амилоидозом,

гепатопульмональным синдромом и другими утяжеляющими состояние факторами требуют переоценки и добавления дополнительных баллов к исходному значению MELD, с целью повышения приоритета в списке ожидания [1,17].

В России, в отличие от США и стран Европы, отсутствует национальная система организации посмертного донорства [1,12]. Это означает, что задача обеспечения работы большинства центров трансплантации решается ими самостоятельно, и лишь трансплантационные центры Москвы, Санкт-Петербурга и Екатеринбурга обеспечиваются независимыми от лечебного учреждения центрами координации органного донорства. На практике система работает по принципу наибольшей территориальной доступности, после эксплантации органы из донорских стационаров направляются в ближайшие центры трансплантации. Такая система дает возможность осуществить транспортировку донорской печени в кратчайшие сроки и на минимальном расстоянии, что, отнюдь, не имеет взаимосвязи с минимальным временем холодовой ишемии (ХИ) трансплантата [12].

Одновременно с ростом числа проводимых ТП увеличивается и число потенциальных реципиентов в листе ожидания, многократно превышающее количество доступных донорских органов. Имеющийся дефицит сопровождается ростом смертности в листе ожидания и даже исключением из него претендентов на ТП по причине крайне тяжелого состояния, не позволяющего перенести операцию. В стремлении снизить имеющееся несоответствие предпринимаются меры по расширению донорского потенциала [8,16]. Среди посмертных доноров печени наиболее предпочтительными и, вместе с тем, самыми малочисленными по праву считаются «идеальные доноры». Определение понятия «идеальный донор печени» разнится от

одного центра трансплантации к другому, но ряд критериев остается общепринятым и константным. «Идеальный донор печени» соответствует следующим параметрам: возраст до 40 лет, травматическая причина смерти с диагнозом «смерть мозга», время ХИ трансплантата не более 6 часов, инотропная поддержка допамином не более 10 мкг/кг/мин, отсутствие эпизодов асистолии и/или гипотензии ниже 80/60 мм рт. ст. на протяжении более 2 часов, вазопрессорная поддержка норадреналином не более 500 нг/кг/мин, стеатоз не более 30% паренхимы печени, натрий плазмы не более 155 ммоль/л, нормальные показатели общего билирубина и печеночных трансаминаз [4,8]. Для количественной оценки вклада донорских факторов исходы ТП, Ferg et al. разработали концепцию индекса донорского риска (donor risk index). На основании анализа 20023 ТП от посмертных доноров, авторы предложили 7 основных факторов риска, служащих независимыми предикторами ранней дисфункции трансплантата печени: возраст более 40 лет, рост, раса, причина смерти (остановка сердца и другие сердечно-сосудистые события), частичная или SPLIT-трансплантация печени, время холодовой ишемии и территориальная удаленность донора от реципиента [1,14]. По результатам наблюдений из оригинальной статьи значение индекса донорского риска 1 и менее ассоциировалось с 87,7% годовой выживаемостью, в то время как при значениях в диапазоне 1,5-1,8 годовая выживаемость составила 79,9%-76,9% [16]. Но все же, несмотря на известные и многократно обсуждаемые риски использования для ТП, выходящей за рамки «идеальной», нарастающая нехватка доноров диктует необходимость расширения критериев пригодности трансплантата [22]. Именно по этой причине появился термин «донор с расширенными критериями» (ДРК) и его

аналог у иностранных авторов – «маргинальный донор». К ДРК следует относить доноров, выходящих за рамки критериев «идеального донора», пересадка печени от которых связана с повышенным риском дисфункции трансплантата [1,14,22]. Тем не менее, при условии рационального подхода на основе оценки всей совокупности факторов при подборе пары донор-реципиент, маргинальные доноры могут считаться приемлемыми для трансплантации и значительно расширить донорский резерв. Возрастной критерий традиционно обсуждается во всех разделах трансплантологии. На сегодняшний день нет исчерпывающих данных о механизмах влияния возраста на функцию печени, изъятой от возрастного донора. Поэтому верхний предел возраста, при котором еще возможно получить донорскую печень с приемлемыми результатами трансплантации, неизвестен. В отношении ограниченной пригодности для трансплантации «возрастной» печени существуют различные гипотезы. Предполагается, что с возрастом паренхима печени теряет способность в должной мере переносить ишемическое и реперфузионное повреждение (ИРП), а также ХИ, в связи со снижением количества функционально активных гепатоцитов и их регенераторной способности. Кроме того, существенный вклад могут вносить сопутствующие заболевания донора. С.В. Готье и соавт. [4] провели сравнительный анализ двух групп пациентов, получивших печень от доноров со средними возрастными показателями 64 года (1 группа) и 48 лет (2 группа). По результатам исследования не было выявлено статистически значимых различий в тяжести ИРП, сосудистых и билиарных осложнениях. Авторы указывают, что на основании их опыта, использование трансплантатов печени от доноров старше 60 лет, при отсутствии других факторов риска, не

влияет на исходы ТП в краткосрочной и долгосрочной перспективе [4].

Широкое распространение метаболических заболеваний среди разных групп населения создает предпосылки для пересмотра еще одного предиктора неблагоприятных исходов трансплантации – стеатоза печени. Под стеатозом печени подразумевают отложение капель липидов в гепатоцитах. Стеатоз печени может быть микровезикулярным и макровезикулярным в зависимости от размера капель жира в цитоплазме гепатоцитов. Микровезикулярный стеатоз, по сравнению с макровезикулярным, практически не оказывает негативного влияния на функцию трансплантата и не расценивается как фактор риска развития его дисфункции. В то же время макровезикулярный стеатоз классифицируется исходя из объема вовлеченной паренхимы печени на легкий (менее 33%), средней степени тяжести (33%-66%) и тяжелый (более 66%) [1,8,16,18,22]. Неблагоприятное прогностическое значение имеет макровезикулярный стеатоз печени более 30%, являясь независимым фактором риска ранней дисфункции трансплантата, а также повышенный риск развития посттрансплантационных билиарных осложнений [1,18,22]. При этом микровезикулярный стеатоз печени не влияет на показатели годовой смертности и частоты послеоперационных осложнений. Среди механизмов, ухудшающих ближайшие и отдаленные результаты ТП со стеатозом, особое внимание уделяется повышенной чувствительности измененных гепатоцитов к воздействию эндотоксинов, дисфункции эндотелия, снижению регенераторного потенциала, более агрессивному течению ИРП, митохондриальному повреждению и нарушению ресинтеза АТФ. Печень с жировой дистрофией крайне чувствительна к холодовой ишемии [14]. При гистологическом исследовании

было выявлено, что капли жира расширяются при снижении температуры, тем самым увеличивая объем гепатоцита и целлюлярный отек, вызывают микроциркуляторные нарушения и застой в печеночных синусоидах. В этих условиях повышается интенсивность и без того текущего ишемического повреждения в лишенной кровотока печени [1,16,18,22]. Золотым стандартом диагностики и оценки степени тяжести стеатоза печени является гистологическое исследование замороженных срезов [18]. Как показывает опыт, ТП с жировой дистрофией менее 30% пригодна для трансплантации и, при отсутствии таких факторов риска, как пролонгированное время холодной и тепловой ишемии, остановка сердца как причина смерти, дает результаты аналогичные ТП без стеатоза [14,16,18,22].

В поиске возможности расширения донорского пула не остался без внимания классический критерий исключения донорской печени из рамок идеальной. Речь идет о так называемых «donors after cardiac death» (DCD) или доноры, изъятие органов у которых произведено после остановки кровообращения [1,22]. Гемодинамическая нестабильность, предшествующая смерти, и последствия асистолии у DCD неизбежно оказывает негативное воздействие на будущий трансплантат за счет увеличения времени тепловой ишемии, закономерно углубляя повреждающие эффекты реперфузии. DCD достоверно является независимым фактором риска развития ранней дисфункции трансплантата, сосудистых и билиарных осложнений [1,14,16,22]. При использовании DCD риск дисфункции трансплантата возрастает 1,85 раза, а частота варьирует от 5,5% - 10% по данным разных авторов [14]. Согласно Маастрихтской классификации, эксплантация печени от DCD может быть контролируемой и неконтролируемой. Контролируемыми DCD чаще всего становятся доноры с критическим необратимым

повреждением головного мозга без формальных признаков смерти мозга. У таких доноров сердечная деятельность останавливается до изъятия органов и осуществляется запланировано, путем отключения от аппаратов жизнеобеспечения.

К неконтролируемым же DCD относятся случаи, когда донор уже мертв по прибытии в стационар, а также доноры после остановки сердечной деятельности и безуспешного проведения комплекса сердечно-легочной реанимации [1,15]. Однако при соблюдении ряда условий, ТП от контролируемых DCD становится безопасной, а краткосрочные и долгосрочные результаты не отличаются от доноров после смерти мозга. Перечень основных критериев основан на максимальном снижении воздействия ишемии и включает: возраст донора менее 50 лет, степень крупнокапельного стеатоза печени менее 30%, продолжительность ХИ менее 8 часов, реципиент в возрасте моложе 60 лет с низким индексом MELD и длительностью беспеченочного периода не более 60 минут. В то же время частота развития билиарных осложнений в рассматриваемой группе выше и составляет по данным разных авторов от 9,4% до 37%, хотя они чаще всего успешно поддаются коррекции [14,16,22]. При этом к использованию неконтролируемых DCD стоит прибегать только по ургентным показаниям, поскольку риски потери трансплантата значительно выше по сравнению с донорами после смерти мозга [14,16,22]. Анатомические особенности и регенераторный потенциал печени делают доступной трансплантацию от живого донора, который, по существу, должен быть предпочтительней посмертного. Несмотря на имеющиеся этические проблемы, прижизненное донорство фрагмента печени остается наиболее перспективным и доступным в педиатрической практике. Сокращение времени ожидания ТП, снижение смертности в листе ожидания,

показатели послеоперационной выживаемости и смертности, сопоставимые с таковыми при посмертном донорстве, создают предпосылки в существенному увеличению числа потенциальных доноров и повышению доступности ТП [20,21]. Кроме того, печень от живого донора более жизнеспособна, так как требует здорового донора, а забор органа в соседней операционной позволяет максимально сократить время холодной и тепловой ишемии и тем самым снизить риск глубокого ИРП. Но в таком случае возникает специфичная проблема присущая только прижизненному донорству: риски для доноров, заболеваемость и смертность которых после забора фрагмента печени составляют 38% и 0,18% соответственно [1]. Другим ограничительным фактором является техническая сложность как эксплантации, так и имплантации, преодолеть которую могут далеко не все центры трансплантации. Стоит отметить, что в настоящее время активно изучаются возможности прижизненного донорства от маргинальных доноров [20,21].

Цирроз печени вирусной этиологии занимает одну из лидирующих позиций среди причин включения в лист ожидания на ТП. Вместе с тем, среди людей серопозитивных по антигенам вирусов гепатита В и С много потенциальных доноров, исключение которых из донорского пула не всегда оправдано [16]. ТП от anti-HBc позитивных доноров безопасно используется у реципиентов, позитивных в отношении anti-HBc/anti-HBs или HBsAg. Если ТП осуществляется реципиенту негативному по HBsAg, то необходима профилактическая противовирусная терапия, а позитивные по anti-HBc и anti-HBs пациенты не нуждаются в обязательном профилактическом лечении [1]. ТП серопозитивному по HCV реципиенту от серопозитивного по HCV донора вообще является рутинной при условии

отсутствия активного гепатита или цирроза, что обязательно требует гистологического подтверждения [16]. Такие ТП не связаны с риском прогрессирования инфекции или утратой трансплантата, а выживаемость не имеет различий в сравнении ТП от HCV- негативных доноров. Однако нельзя упускать риск возможной суперинфекции при несоответствии генотипов HCV [1]. ТП от позитивных по HCV доноров HCV-негативным пациентам избегают, но все же к ним прибегают по особым показаниям при поддержке противовирусной терапии. В одном из исследований, 26 аналогичных трансплантаций в сочетании с противовирусной терапией имели удовлетворительные результаты [22]. Еще одним элементом в стратегии увеличения количества донорских органов является сплит-трансплантация. Несмотря на сложность технического исполнения и риск разделить «идеальную» печень на два маргинальных трансплантата, сплит-трансплантация имеет огромные перспективы повышения доступности донорских органов и выживаемости в листе ожидания [22]. На сегодняшний день существует 2 вида сплит-трансплантации: при первом, классическом, печень разделяется на расширенную правую долю, включающую I, IV-VIII сегменты, и левую латеральную секцию, второй (full split) заключается в разделении печени по линии Rex-Cantlie на правую и левую анатомические доли (full left – full right). Классический сплит позволяет осуществить ТП ребенку весом до 20 кг и взрослому или подростку [5]. Для ребенка левый латеральный сектор является оптимальным, так как пересадка цельной взрослой печени и даже Full left/full right фрагмента ассоциирована с риском развития синдрома избыточного по размеру трансплантата. Full split метод позволяет обеспечить донорскими органами двух взрослых пациентов, двух детей старшего

возраста или подростков [5]. Хорошие результаты сплит-трансплантации обеспечиваются высоким регенераторным потенциалом печени, паренхима которой в течение ближайшего года увеличивается практически до исходного размера, способного полностью покрыть метаболические потребности [28]. Портальный кровоток, обеспечивающий до 70% общего притока крови к печени, играет исключительно важную роль в функционировании печеночного трансплантата. В условиях частичной ТП возрастает объем портального кровотока на единицу объема печени, что приводит к изменениям в микроциркуляторном русле адаптивного характера [22,28]. В течение первых 6 часов реперфузии увеличивается диаметр синусоидов, расширяются капиллярные фенестры и перикапиллярные пространства Диссе. Увеличение объемного кровотока приводит к увеличению «напряжения сдвига», что, в свою очередь, стимулирует выработку оксида азота эндотелиальными клетками печеночных синусоидов [28]. Оксид азота обладает способностью увеличивать чувствительность гепатоцитов к печеночному фактору роста и стимулирует выработку фактора роста эндотелия, тем самым стимулируя процесс неоангиогенеза [22,28]. Nishii et al. в своей работе продемонстрировали усиление активности генов, ответственных за регенерацию, а также установили взаимосвязь между возрастанием «напряжения сдвига» и активацией клеток предшественниц печени [28]. Сплит-трансплантация несет в себе риск развития специфического осложнения, вызываемого недостаточным размером трансплантата. В литературе оно описывается как синдром недостаточного по размерам трансплантата (small-for-size syndrome) [5,26]. По общепринятому мнению, минимально допустимый объем печеночного трансплантата должен

составлять 0,8% от массы тела реципиента, что ориентировочно соответствует 40% от объема печени реципиента. Хотя, в связи с увеличением числа проводимых сплит-трансплантаций, вопрос о минимально необходимом объеме трансплантата для удовлетворения метаболических потребностей активно обсуждается [26]. Критериями диагностики считаются типичные проявления печеночной недостаточности, включающие резистентный напряженный асцит, геморрагический синдром, гипербилирубинемия, коагулопатию и печеночную энцефалопатию 3-4 степени. Точные механизмы развития до сих пор не установлены и активно изучаются [26]. Предполагается, что описанные выше процессы, индуцирующие регенерацию в трансплантате достаточного размера, могут способствовать дистрофическим и некротическим изменениям в трансплантате критически низкого объема. В попытках уменьшить и компенсировать неадекватный приток крови, увеличивается экспрессия эндотелиальными клетками эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором [26]. Опосредованный им вазоспазм приводит к нарушению микроциркуляции и застою в системе синусоидов. Микроциркуляторные нарушения закономерно сопровождаются ишемией гепатоцитов, которая приводит к дистрофическим изменениям. В условиях ишемии нарушаются процессы ресинтеза АТФ и трансмембранного транспорта ионов с развитием целлюлярного отека и индукцией свободнорадикального окисления, замыкающего порочный круг [26]. Застой в системе печеночных синусоидов, по мере прогрессирования дистрофических изменений, вызывает повышение давления в воротной вене, способствуя развитию типичного комплекса портальной гипертензии. На 10-й день в биоптатах обнаруживают

центролобулярную мелкокапельную жировую дистрофию гепатоцитов с протоковой реакцией, явления холестаза с баллонной дистрофией, явления вазоспазма и тромбоза. На 20-й день в биоптатах выявляются признаки узловой регенераторной гиперплазии. Профилактировать развитие small-of-size-syndrome возможно только на основании предварительной оценки достаточности объема сплит-трансплантата, а также тщательной оценки и сложения реципиент-ассоциированных и донорских факторов риска [26].

Сплит-трансплантация занимает особое место в педиатрии, особенно в условиях отсутствия программ детского посмертного донорства [5]. С.В. Готье и соавт. в своем исследовании указывают, что для сплит-трансплантации наиболее благоприятные результаты могут быть обеспечены использованием молодых доноров с констатированной смертью мозга, длительностью пребывания в ОРИТ до эксплантации менее 4 суток, гистологически подтвержденной степенью жировой дистрофии печени менее 30% и нормальной экзогенностью паренхимы печени по результатам УЗИ. При соблюдении вышеперечисленных критериев, сплит-трансплантация обеспечивает показатели выживаемости реципиента и трансплантата, сравнимые с трансплантацией цельного органа от «немаргинального донора» [5].

Либерализация критериев пригодности донорской печени и все большее использование маргинальных доноров помимо положительной стороны имеет и отрицательную. Каким бы прецизионным не был бы подбор пары донор-реципиент, несмотря на всестороннюю предоперационную оценку факторов риска, такие доноры все же отличаются от стандартных и несут за собой достоверное более высокую вероятность развития осложнений. Краеугольным камнем среди проблемы осложнений после ТП является дисфункция трансплантата в раннем

послеоперационном периоде. Дисфункция трансплантата в зависимости от тяжести функциональных и структурных изменений классифицируется как обратимая и необратимая. В большинстве публикаций для обозначения обратимой дисфункции трансплантата используется термин «ранняя дисфункция трансплантата» (РДТ), в то время как необратимое нарушение функции именуется «первично не функционирующий трансплантат» (ПНФТ) [7]. Ключевым различием между этими двумя понятиями является обратимость структурно-функциональных нарушений и, соответственно, исходы. РДТ – это потенциально обратимое осложнение, которое может быть скорректировано лечебными мероприятиями без ретрансплантации, но, в то же время, может прогрессировать до ПНФТ. Суть термина ПНФТ заложена в нем самом и подразумевает под собой полную необратимую несостоятельность трансплантированной печени в функциональном отношении, когда единственным возможным вариантом лечения выступает ретрансплантация. РДТ считается одним из основных клинически и прогностически значимых факторов, риск возникновения и исходы которой складываются из совокупности факторов риска донора и реципиента. Частота РДТ варьирует от 23% до 56,3% у разных авторов и, зачастую, зависит от различий в подходах к классификации и терминологии [7,8].

Первым обосновали прямую связь РДТ с прогнозом для трансплантата и реципиента Olthoff et al., им же принадлежит общепринятая и широко используемая в практике система оценки РДТ. Oldthoff et al. в своем анализе 300 ТП показали, что в группе реципиентов с РДТ смертность в первые 6 месяцев после ТП составила 18,8 % против 1,8% в группе без РДТ. Кроме того, в группе пациентов с РДТ потеря трансплантата наблюдалась с большей частотой (26,1%), по

сравнению с реципиентами без РДТ (3,5%) [27]. Показатели смертности и утраты трансплантата указывают на важность своевременной диагностики, которая может быть обеспечена четкими критериями: уровень печеночных трансаминаз

(Аспаратаминотрансфераза (АСТ) и/или аланинаминотрансфераза (АЛТ)) более 2000 ЕД/л в течение первых 7 суток после ТП, уровень общего билирубина 171 мкмоль/л и более на 7-е сутки после ТП, и МНО 1,6 и более на 7-е сутки после ТП [8,27]. Критерии диагностики ПНФТ установлены United Network for Organ Sharing и определяются с 24 часов и до 7 суток после ТП. Диагноз ПНФТ требует значения уровня АСТ более 3000 ммоль/л и, как минимум, одного из следующих показателей: МНО $\geq 2,5$, лабораторно подтвержденный ацидоз (уровень Ph артериальной и/или венозной крови $\leq 7,30$ и $\leq 7,25$ соответственно), уровень лактата ≥ 4 ммоль/л [30].

Мойсюк Я.Г. с соавт. предоставили результаты 213 наблюдений ТП, из которых дисфункция трансплантата, определяемая по критериям Olthoff была диагностирована в 88 случаях (41,3%), из которых на группы с РДТ и ПНФТ приходилось 35,7% и 5,6% соответственно [8]. Операции групп с РДТ и ПНФТ имели наибольшую продолжительность и характеризовались максимальными объемами перелитой крови и ее компонентов, что подтверждает зависимость развития РДТ от течения операции и интраоперационных осложнений. В раннем послеоперационном периоде, ограниченном 42 сутками с момента операции, среди реципиентов с дисфункцией трансплантата зарегистрировано 16 летальных исходов, из которых 11 связаны с ПНФТ, повлекшим за собой развитие тяжелой полиорганной недостаточности. Причем 3 пациентам ПНФТ была выполнена ретрансплантация, исходом которой во

всех случаях стало развитие повторной ПНФТ и полиорганной недостаточности с летальным исходом. Во всех случаях ПНФТ потребовалась искусственная вентиляция легких, проводимая вплоть до момента смерти или ретрансплантации, массивная трансфузия крови и ее компонентов, заместительная почечная терапия и высокодозная вазопрессорная поддержка, а в четырех случаях, из-за продолжающегося кровотечения, выполнена релапаротомия [8]. На развитие РДТ влияют множество факторов, зависящих от характеристик донора, реципиента, течения операции, условий забора, консервации и транспортировки трансплантата. Со стороны донора, несомненно, риск развития РДТ увеличивают его возраст, выраженный макровезикулярный стеатоз, DCD, длительная вазопрессорная и инотропная поддержка, уровни печеночных трансаминаз и билирубина, электролитные нарушения, длительное пребывание в ОРИТ, продолжительность холодной ишемии, а также группа факторов концепции RDI $> 1,45$. Реципиент-обусловленные риски, в основном, складываются исходя тяжести его состояния и сопутствующих заболеваний [7, 8, 11,25].

На сегодняшний день не поддается сомнению главенствующая роль тесной взаимосвязи ишемии и реперфузии в патогенезе развития осложнений после ТП. Влиянию ишемии донорская печень подвергается либо с момента отключения аппаратов искусственного жизнеобеспечения во время эксплантации, либо под воздействием прогрессирующих гемодинамических расстройств после остановки сердца у DCD до забора органов. Ишемическое повреждение подразделяется на 2 периода: тепловая ишемия, воздействующая на донорскую печень в процессе имплантации или еще до забора органа у пациентов с нестабильной гемодинамикой после

остановки сердца, и холодовая, воздействию которой трансплантат подвергается в процессе консервации и транспортировки [11].

Гипоксия – основное звено патогенеза, запускающее каскад изменений на молекулярном и клеточном уровнях [2,11,14]. Самым первым страдает энергетический обмен в гепатоцитах, виной чему становится истощение запасов аденозинтрифосфата (АТФ) и нарушение его ресинтеза в митохондриях, не способных эффективно функционировать в условиях гипоксии. Снижение парциального давления кислорода в ткани печени приводит к переключению на анаэробный гликолиз, активность которого в дальнейшем подавляется избытком ионов водорода. Нарастающий дефицит АТФ и прогрессирующий за счет избытка лактата и ионов водорода ацидоз приводят к дисфункции натрий-калиевого насоса [2,11]. Первыми в процесс вовлекаются калиевые каналы, проницаемость которых регулируется АТФ, оказывающего на них блокирующее влияние. Калий начинает стремительно выходить из клетки, при этом внутриклеточная концентрация ионов натрия, хлора и кальция нарастает, неизбежно снижая мембранный потенциал, увеличивая тем самым проницаемость мембран митохондрий и лизосом. Их агрессивные ферментные системы начинают поступать в цитоплазму гепатоцитов, индуцируя ферментативный аутолиз [11,14]. Избыток кальция приводит к возрастанию активности кальций-зависимых фосфолипаз, разрушающих фосфолипиды клеточных мембран. Рост внутриклеточного осмотического давления, вызванный дисфункцией ионных насосов, приводит к развитию клеточного отека и, как следствие, осмотическому лизису клетки. Нарушение ресинтеза АТФ приводит к накоплению аденозиндифосфата, который деградирует до аденозина и гипоксантина. Реакцию перехода

аденозина в гипоксантин катализирует ксантиноксидаза, обеспечивая образование активных форм кислорода, генерация которых усиливается также за счет избытка ионов кальция [2,11,14]. Прогрессирующий оксидативный стресс обеспечивает запуск других медиаторных каскадов, стимулируя усугубление микроциркуляторных нарушений и альтеративных процессов, приводя к некрозу и апоптозу клеток печени. Кроме того, изменения трансмембранного потенциала эндотелиальных клеток печеночных синусоидов сопровождается гиперэкспрессией молекул адгезии ICAM-1 и высвобождением Р-селектина из телец Вейбелля-Палладе, что приводит к миграции и экстравазации нейтрофилов в межклеточное пространство [14].

В современных условиях период тепловой ишемии максимально сокращается путем раннего начала охлаждения печени для прерывания каскада ишемических повреждений на самых ранних стадиях его развития. В то же время, продолжительность тепловой ишемии в период имплантации зависит от опыта хирургической бригады и индивидуальных топографоанатомических особенностей брюшной полости реципиента. Процесс охлаждения печени начинается еще в процессе эксплантации путем инфузии холодного консервирующего раствора в нисходящую часть аорты [5]. После изъятия орган помещается в пакет с консервирующим раствором, обложенный льдом, и далее укладывается в изотермический контейнер для транспортировки до места имплантации. С момента начала охлаждения печени начинается этап холодовой ишемии. При снижении температуры ткани на каждые 10 градусов активность ферментных систем снижается в 1,5-2 раза, таким образом, при 4 градусах по Цельсию скорость метаболизма составляет 10-12% от должной, при этом снижается и

потребность тканей в кислороде. Снижение активности ферментов обусловлено уменьшением теплового возбуждения молекул и возрастание Ван-дер-Ваальсовских и водородных сил, противодействующих ему [11]. Опосредованное гипотермией снижение метаболических процессов замедляет течение ишемического повреждения, но все же не прекращает его и имеет свои особенности. Гипотермия снижает интенсивность всех вышеописанных повреждающих факторов, что обеспечивается сохранением, хотя, далеко не бесконечного, запаса АТФ. Значительно замедленные реакции обмена сопровождаются накоплением промежуточных и конечных метаболитов, которые не могут быть выведены из клеток или включены в дальнейшие метаболические цепи ввиду отсутствия активного кровотока [11]. По истощении запасов энергии и накоплению метаболитов, в том числе продуктов анаэробного гликолиза, неизбежно будут запущены механизмы повреждения клеток, и тогда холодовая консервация из протективного фактора превратится в фактор ишемического повреждения. Все описанные выше процессы лимитируют время, в течение которого донорская печень может безопасно находиться вне организма [11,14]. Для максимального его увеличения применяются консервирующие растворы, содержащие в своем составе необходимое количество ионов, антиоксиданты, буферные системы и энергетический субстрат. Наиболее часто используемым раствором для консервации является Кустодиол, где в качестве буфера используется гистидин, стабилизатором клеточных мембран является триптофан, а роль энергетического субстрата выполняет кетоглутарат, при этом его полиионная структура препятствует развитию осмотического отека клеток [2]. С момента имплантации печени и восстановления кровотока начинается вторая волна повреждения –

реперфузионная. На начальном этапе повреждающим фактором становится полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, проницаемость и фильтрационная способность которых увеличивается и способствует экстравазации плазмы и межклеточному отеку. В ответ на резкое повышение объемной скорости кровотока эндотелиальными клетками выбрасывается избыточное количество вазоконстрикторов, таких как эндотелин – 1, что при дефиците оксида азота вызывает дополнительные микроциркуляторные нарушения [11,19]. Как ни странно, в самом начале реперфузии дефицит АТФ сохраняется, что инициирует гипоксическое повреждение гепатоцитов. Дело в том, что в процессе распада АТФ образуется аденозин, для которого мембрана клетки хорошо проницаема, поэтому важнейший субстрат ресинтеза свободно диффундирует через мембрану и «вымывается» из клетки [11,19]. Интересен вклад «кислородного парадокса», который связывают с гипероксией вследствие восстановления оксигенации ранее ишемизированных тканей. При отсутствии кислорода процессы окисления стремительно снижаются до критического уровня, это сопровождается накоплением избытка ионов водорода и, соответственно, накоплением восстановленных форм коферментов, выключенных из аэробных метаболических цепей. Поэтому при возобновлении кровотока и поступлении кислорода в клетки создаются условия для цепной пероксидации и активации свободнорадикального окисления, вызывающего оксидативный стресс клетки и ее альтерацию. Особая роль отводится клеткам Купфера, которые активируются еще во время холодовой ишемии. Во время реперфузии они становятся источником поступления массивного количества медиаторов, таких как IL-1,6, фактор активации тромбоцитов, TNF-а, белки теплового

шока, CXCL1, CXCL2 которые создают хемоаттрактантный градиент и индуцируют хемотаксис нейтрофилов [11,19]. Секретируемые Купферовскими клетками цитокины адсорбируются и на поверхности эндотелия, обеспечивая связь нейтрофила с мембраной эндотелиоцитов посредством хемокин-хемокинового взаимодействия. Фиксируясь посредством интегринов на эндотелии печеночных синусоидов, нейтрофилы активируются продуктами повреждения гепатоцитов, в том числе фрагментами ДНК через Toll-like рецепторы [19]. Активация нейтрофилов сопровождается их дегрануляцией, выделением протеаз, нуклеаз и активных форм кислорода, вызывая новую волну повреждения, и тем самым замыкают порочный круг. Таким образом, ИРП можно считать острым воспалительным процессом с развитием дистрофических и некротических изменений, асептической воспалительной реакцией с экссудативным отеком и нейтрофильной инфильтрацией [11,14,19].

Выраженность ИРП печени по данным гистологического исследования биоптатов печени после трансплантации существенно различается и коррелирует с временем консервации, продолжительностью тепловой ишемии и временем беспеченочного периода. Шкалова Л.В. с соавт. представили результаты изучения морфологических изменений вследствие ИРП после ТП и ранжировали результаты биопсии на изменения легкой (18,75%), умеренной (25%) и тяжелой степени (56,25%) [10]. В группе с легкой степенью ИРП время холодной консервации трансплантата составило в среднем $416 \pm 43,72$ минуты, продолжительность тепловой ишемии – $45 \pm 6,24$ минуты, беспеченочного периода $53,33 \pm 8,82$ минуты, а послеоперационный период протекал гладко с восстановлением уровня печеночных трансаминаз к 10-14-м суткам [10]. При микроскопии балочное строение печени было сохранено, отмечалась умеренно выраженная

диффузная белковая дистрофия гепатоцитов и фокусы макростеатоза, полнокровные синусоиды со скоплением групп нейтрофилов, пространства Диссе были расширены, а порталные тракты умеренно инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами [10]. Группа биоптатов с умеренными изменениями была получена от трансплантатов, находящихся в состоянии холодной консервации в среднем на протяжении $504 \pm 121,92$ минуты, тепловой ишемии – $42,5 \pm 1,89$ минут, а продолжительность беспеченочного периода – $57,75 \pm 1,03$ минуты [10]. Послеоперационный период в этой группе протекал с развитием РДТ и коррекцией возникающих метаболических нарушений, а одному пациенту выполнена ретрансплантация вследствие ПНФТ. Нормализация цитолитических ферментов отмечалась к 15-20-м суткам [10]. Морфологически биоптаты характеризовались дискомплексацией балок печеночных долек, диффузной гидропической дистрофией гепатоцитов, очаговым макровезикулярным стеатозом во всех зонах ацинуса, отеком паренхимы с мелкоочаговыми кровоизлияниями, расширением перисинусоидальных пространств Диссе, полнокровием и нейтрофильной инфильтрацией синусоидов, а также диффузной нейтрофильной инфильтрацией паренхимы печени и порталных трактов [10]. Биоптаты с тяжелыми ИРП были получены от трансплантатов, находившихся в состоянии холодной консервации $439,44 \pm 18,3$ минуты, с периодом тепловой ишемии $50 \pm 2,04$ минуты и продолжительностью беспеченочного периода в $82,56 \pm 6,0$ минут [10]. Послеоперационный период протекал с осложнениями и развитием РДТ с первого дня. Цитолитические ферменты достигли нормальных значений к 15-34-м суткам [10]. Морфологические изменения были представлены дискомплексацией

печеночных балок, отеком и множественными кровоизлияниями в паренхиму печени, выраженной диффузной гидропической дистрофией, некрозом гепатоцитов, фокальным макровезикулярным стеатозом всех зон ацинусов, расширением перисинусоидальных пространств Диссе, полнокроем и нейтрофильной инфильтрацией синусоидов, а также выраженной нейтрофильной инфильтрацией паренхимы печени и портальных трактов. Уровень печеночных трансаминаз был прямо пропорционален выраженности структурных изменений и повышен в 1,5, 5 и 10 раз для легкого, умеренно и тяжелого ИРП соответственно [10]. В другом исследовании была показана зависимость между использованием для ТП от маргинального донора и тяжестью ИРП. В группе реципиентов, получивших печень от маргинального донора, частота тяжелых критических ИРП в биоптатах составила 17,1%, против 13,7% у реципиентов, получивших печень от оптимальных доноров [6].

Последнее время все больше обсуждаются вопросы ишемического прекондиционирования, эффекты которого изначально были доказаны опытным путем при изучении нарушения коронарного кровотока. Равно также, как и повторные эпизоды приходящего нарушения коронарного кровотока увеличивают резистентность миокарда к ишемии, начались исследования влияния кратковременной ишемии на паренхиму печени. Некоторые авторы указывают, что при кратковременном пережатии печеночной артерии происходит каскад изменений, связанный с мобилизацией и перестройкой клеточного метаболизма, который, возможно, позволит снизить чувствительность клеток печени к гипоксии. Предполагается, что в данном случае большую роль играет снижение выраженности микроциркуляторных нарушений, а именно снижение активности Купферовских клеток,

цитокинов и экспрессии молекул адгезии ICAM-1. Очевидно, что такой эффект существенно снижал бы выраженность ИРП, но все же в отношении печени данная теория не нашла своего доказательства [14]. Gurusamy K.S. et al. провели крупное рандомизированное исследование, посвященное влиянию ишемического прекондиционирования на исходы ТП. Объектами анализа и сравнения стали две группы пациентов: с предшествующим трансплантации ишемическим прекондиционированием и без него. В результате не было выявлено статистически значимых различий среди групп сравнения в смертности, частоте развития РДТ и ПНФТ, выживаемости и потери трансплантата, частоты ретрансплантации, времени пребывания в ОРИТ [23].

Вторым возможным путем эффективного снижения тяжести ИРП и его влияния на функцию трансплантата, является перфузионное кондиционирование. Речь идет об использовании аппаратов машинной перфузии, способных обеспечить подходящий температурный режим, доставку необходимых субстратов и удаление продуктов их метаболизма, оксигенацию тканей. Такие аппараты могут работать в различных температурных режимах, с разными перфузионными растворами и имеют контролируемые параметры перфузии. Самым перспективным направлением по праву считается создание идеального аппарата машинной нормотермической перфузии, способного создать практически физиологические условия работы печени *ex vivo* [2]. Резник О.Н. с соавт. разработали аппарат нормотермической перфузии донорской печени, который находится на стадии апробации экспериментальной модели. В эксперименте использовалась свиная печень, которая после 30 минут первичной тепловой ишемии была подключена к аппарату [9]. В процессе перфузии наблюдалось спонтанное

выделение желчи, печень имела физиологичный цвет, биохимические показатели (рН, Na, K, АЛТ и АСТ) стабилизировались в течение 40 минут. В состав перфузионного раствора входили: донорская кровь, кустодиол, гепарин, стрептокиназа, перфторан, метилпреднизолон, нитроглицерин, верапамил, цефазолин и альбумин [9].

Но вернувшись к реалиям, стоит отметить, что в настоящее время широко применяется методика гипотермической машинной перфузии, одним из преимуществ которой, можно считать отсутствие потребности в переносчиках кислорода, так как в условиях замедленного метаболизма потребности в кислороде могут быть обеспечены его диффузией из жидкости [9].

Среди новых подходов в трансплантологии, особенно от маргинальных доноров, активно внедряется фармакологическое прекондиционирование донора. Shcherba et al. в своем недавнем исследовании показали эффективность прекондиционирующего эффекта севофлурана, вопрос о механизме действия которого, по сей день остается открытым. Помимо севофлурана, используются антиоксиданты с целью снижения интенсивности

свободнорадикального окисления, глюкокортикостероиды, как эффективные стабилизаторы мембран, и простагландины, обеспечивающие цитопротекцию и вазодилатацию [14].

Заключение

В рамках существующей проблемы дефицита донорских органов активно исследуются возможности расширения круга потенциальных доноров. Ключевыми аспектами в этом вопросе являются расширение критериев пригодности трансплантата и допустимых рамок применения маргинальных доноров, а также оптимизация прижизненного донорства. Поэтому на данном этапе существует ряд вопросов, которые требуют дальнейшего детального изучения. Во-первых, это допустимые возможности расширения донорских критериев для эффективного использования маргинальных доноров. Во-вторых, поиск идеального метода консервации и транспортировки трансплантата, который сможет свести тяжесть ишемического и реперфузионного повреждения до минимума. В-третьих, изучение роли и внедрение в практику нормотермического перфузионного кондиционирования.

[o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/00/057/001/original/Отчет_за_2020_год_Готье.pdf?1625044703](https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/00/057/001/original/Отчет_за_2020_год_Готье.pdf?1625044703). Russian (Готье С.В. Отчет главного внештатного специалиста трансплантолога Минздрава России Готье С.В. об итогах работы в 2020 году [Интернет]. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. Доступен по: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/00/057/001/original/Отчет_за_2020_год_Готье.pdf?1625044703)

4. Gautier S.V., Kornilov M.N., Miloserdov I.A. et al. Liver transplantation from sexagenarian and older. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2018;20(1):6-12. Russian (Готье С.В., Корнилов М.Н., Милосердов И.А., и соавт. Трансплантация печени от доноров старше 60 лет. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018;20(1):6-12). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-1-6-12>

5. Gautier S.V., Monahov A.R., Cirul'nikova O.M. et al. Split liver transplant: one center experience. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2022;

ЛИТЕРАТУРА

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Guidelines: Liver Transplantation. Journal of hepatology. Russian edition. 2016; 2(2):90-151. Russian (Европейская ассоциация по изучению печени. Клинические рекомендации. EASL: трансплантация печени. Journal of hepatology. Русское издание. 2016; 2(2):90-151).
2. Fedoruk A.M. Perfusion conditioning of the liver and kidney allografts. Novosti hirurgii. 2018; 26(2):215-225. Russian (Федорук, А. М. Перфузионное кондиционирование аллографтов печени и почек. Новости хирургии. 2018; 26(2):215-225). DOI 10.18484/2305-0047.2018.2.215.
3. Gautier S.V. Report of the Chief Freelance Specialist Transplantologist of the Ministry of Health of Russia Gotye S.V. about the results of work in 2020 [Internet]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. Available for: [https://static-](https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/00/057/001/original/Отчет_за_2020_год_Готье.pdf?1625044703)

- 48(3):162-170. Russian (Готье С.В., Монахов А.Р., Цирульникова О.М. и соавт. Сплит-трансплантация печени: опыт одного центра. Альманах клинической медицины. 2022; 48(3):162-170.) doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-031
6. Khubutiya M.S., Zimina L.N., Galankina I.E. et al. Morphofunctional evaluation of liver grafts obtained from standard donors and expanded criteria donors. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2018;10(2):87-97. Russian (Хубутия М.Ш., Зими́на Л.Н., Галанкина И.Е., и соавт. Морфофункциональная оценка трансплантатов печени, полученных от стандартных доноров и доноров с расширенными критериями оценки. *Трансплантология.* 2018;10(2):87-97). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-2-87-97>
7. Moysyuk L.Y., Poptsov V.N., Moysyuk Y.G. Early allograft dysfunction and acute kidney injury after liver transplantation: definitions, risk factors and clinical significance. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2012;14(4):93-102. Russian (Мойсюк Л.Я., Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г. Ранняя дисфункция трансплантата и острое повреждение почек после трансплантации печени: определения, факторы риска и клиническое значение. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012;14(4):93-102). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-4-93-102>
8. Moysyuk Y.G., Poptsov V.N., Sushkov A.I., et al. Early liver allograft dysfunction: risk factors, clinical course and outcomes. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2016;(2):16-28. Russian (Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Сушков А.И., и соавт. Ранняя дисфункция трансплантата печени: факторы риска, клиническое течение и исходы. *Трансплантология.* 2016;(2):16-28).
9. Reznik O.N., Skvortsov A.E., Lopota A.V. et al. Perfusion device for liver preservation ex vivo before transplantation: first experimental study. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017;19(1):35-40. Russian (Резник О.Н., Скворцов А.Е., Лопота А.В. и соавт. Перфузионный комплекс для восстановления и поддержания жизнеспособности донорской печени ex vivo: первое экспериментальное исследование. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017;19(1):35-40). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-1-35-40>
10. Shkalova L.V., Minina M.G., Mogeiko N.P. et al. Morphology of ischemic injury of liver allograft according to biopsies research. *vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov.* 2010; 12(3):16-23. Russian (Шкалова Л.В., Минина М.Г., Можейко Н.П. и соавт. Морфология ишемического повреждения аллотрансплантированной печени по данным исследования пункционных биоптатов. *вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010; 12(3):16-23).
11. Sokharev A. S., Krasnov K. A., Budaev A. V. et al. Ischemic reperfusion injury of hepatocytes in the preservation of the liver transplant. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2015; 3(115):66-73. Russian (Сохарев А.С., Краснов К.А., Будаев А.В. и соавт. Ишемическое реперфузионное повреждение гепатоцитов при консервации печеночного трансплантата. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 3(115):66-73).
12. Sushkov A.I., Gubarev K.K., Vinogradov V.L., et al. Impact of long-distance (up to 3,500 km) deceased donor liver transportation on cold ischemia time, initial graft function and transplant outcomes. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2021;13(1):10-24. Russian (Сушков А.И., Губарев К.К., Виноградов В.Л. и соавт. Транспортировка печени посмертного донора на расстояния до 3500 км: влияние на длительность холодовой ишемии, начальную функцию и результаты трансплантаций. *Трансплантология.* 2021;13(1):10-24). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-1-10-24>
13. Sushkov A.I., Voskanyan S.E., Rudakov V.S. et al. Interstitial glucose metabolism monitoring as an additional method for objective assessment of donor liver, prediction and immediate diagnosis of early graft dysfunction. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2022; 14(3): 28-44. Russian (Сушков А.И., Восканян С.Э., Рудаков В.С. и соавт. Мониторинг параметров внутритканевого метаболизма глюкозы как дополнительный метод объективной оценки донорской печени, прогнозирования и немедленной диагностики ранней дисфункции трансплантата. *Современные технологии в медицине.* 2022;14(3):28-41). <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.04>
14. Tsoy D.L., Moysyuk Y.G. Prevention and treatment of ischemia-reperfusion injury in liver transplantation-possible way to expand the donor POOL. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2013;15(3):102-114. Russian (Цой Д.Л., Мойсюк Я.Г. Профилактика и лечение ишемически-реперфузионных повреждений при трансплантации печени – возможный путь к расширению донорского пула. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013;15(3):102-114). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-3-102-114>
15. Vinogradov V.L. Actual issues of organ donation. Introduction. The lecture. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2013;(4):15-23. Russian (Виноградов В.Л. Актуальные вопросы органного донорства. Введение. Лекция. *Трансплантология.* 2013;(4):15-23).
16. Attia M, Silva MA, Mirza DF. The marginal liver donor--an update. *Transpl Int.* 2008;21(8):713-24. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00696.x.

17. Barrueco-Francioni JE, Seller-Pérez G, Lozano-Saéz R et al. Early graft dysfunction after liver transplant: Comparison of different diagnostic criteria in a single-center prospective cohort. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;44(3):150-159. doi: 10.1016/j.medin.2018.09.004.
18. Cesaretti M, Addeo P, Schiavo L et al. Assessment of Liver Graft Steatosis: Where Do We Stand? *Liver Transpl*. 2019;25(3):500-509. doi: 10.1002/lt.25379.
19. Dar WA, Sullivan E, Bynon JS et al. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms. *Liver Int*. 2019;39(5):788-801. doi: 10.1111/liv.14091.
20. Florman S, Miller CM. Live donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006 Apr;12(4):499-510. doi: 10.1002/lt.20754
21. Goldaracena N, Barbas AS. Living donor liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Apr;24(2):131-137. doi: 10.1097/MOT.0000000000000610.
22. Goldaracena N, Cullen JM, Kim DS et al. Expanding the donor pool for liver transplantation with marginal donors. *Int J Surg*. 2020;82S:30-35. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.05.024.
23. Gurusamy KS, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Ischaemic preconditioning for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(1):CD006315. doi: 10.1002/14651858.CD006315.pub2.
24. Kok B, Dong V, Karvellas CJ. Graft Dysfunction and Management in Liver Transplantation. *Crit Care Clin*. 2019;35(1):117-133. doi: 10.1016/j.ccc.2018.08.002.
25. Lee DD, Croome KP, Shalev JA et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: an intermediate outcome measure for targeted improvements. *Ann Hepatol*. 2016;15(1):53-60. doi: 10.5604/16652681.1184212.
26. Masuda Y, Yoshizawa K, Ohno Y et al. Small-for-size syndrome in liver transplantation: Definition, pathophysiology and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020; 19(4):334-341. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.06.015
27. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010; 16(8):943-9. doi: 10.1002/lt.22091.
28. Ozaki M. Cellular and molecular mechanisms of liver regeneration: Proliferation, growth, death and protection of hepatocytes. *Semin Cell Dev Biol*. 2020 Apr;100:62-73. doi:10.1016/j.semcdb.2019.10.007.
29. Robertson FP, Fuller BJ, Davidson BR. An Evaluation of Ischaemic Preconditioning as a Method of Reducing Ischaemia Reperfusion Injury in Liver Surgery and Transplantation. *J Clin Med*. 2017; 14;6(7):69. doi: 10.3390/jcm6070069.
30. United Network For Organ Sharing. United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. 2014. Available at: www.unos.org.

РОЛЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Минеева А.А., Макарова Л.В.

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

Авторы:

Минеева Алина Андреевна, студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Макарова Лидия Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Автор, ответственный за переписку:

Минеева Алина Андреевна, студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. alminal4466@gmail.com

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-74-85

Резюме

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание дыхательных путей, которое формируется при действии эндогенных факторов и влияния окружающей среды. Сейчас считается, что Т-хелперы второго типа играют основную роль в развитии бронхиальной астмы, вызывая гиперреактивность и воспаление дыхательных путей. Однако, данных о том, что бронхиальная астма в большинстве случаев является аллергическим, эозинофильным, опосредованным Т-хелперами второго типа заболеванием, оказывается недостаточно для установления полного контроля над течением БА. Вероятно, это объясняется тем, что в патогенезе заболевания немаловажную роль играют эндогенные факторы, знание о которых на данный момент ограничено. Следовательно, продолжение изучения патогенеза астмы является важным и актуальным направлением в медицине. Последнее десятилетие внимание исследователей привлекают Toll-подобные рецепторы, которые обеспечивают узнавание патогенов и запуск иммунного ответа на них. В литературе имеются противоречивые данные о роли Toll-подобных рецепторов в патогенезе БА, но их участие в развитии заболевания подтверждается множеством исследований. Как участники острых инфекционных процессов, при неадекватной стимуляции, связанной с мутацией генов, регулирующих экспрессию рецепторов, они вызывают инициацию или обострение астмы у предрасположенных лиц. При этом сниженная функция рецепторов приводит к уменьшению защитных свойств организма, что также приводит к обострению БА. Помимо этого Toll-подобные рецепторы являются непосредственными элементами патогенеза бронхиальной астмы, поддерживающими или снижающими воспаление. Таким образом, Toll-подобные рецепторы могут не только усугублять течение БА, но и защищать от обострений заболевания. Более полное знание о роли данных рецепторов в патофизиологии БА может привести к усовершенствованию методов диагностики, тем самым повысив вероятность своевременного выявления заболевания. Используя данные об эффектах, реализуемых рецепторами, разрабатываются лекарственные средства, которые являются антагонистами или агонистами определенного Toll-подобного рецептора. Применение препаратов, воздействующих на рецепторы, в лечении и профилактике БА в дальнейшем может привести к повышению контроля над течением заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Toll-подобные рецепторы, патогенез, распознавание, иммунный ответ

THE ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA

Mineeva A.A., Makarova L.V.

Omsk State Medical University

Bronchial asthma (BA) is a chronic disease of the respiratory tract, which is formed under the action of endogenous factors and environmental influences. It is now believed that type 2 T-helper cells play a major role in the development of bronchial asthma by causing airway hyperresponsiveness and inflammation. However, the evidence that bronchial asthma is mostly an allergic, eosinophilic, type 2 T-helper-mediated disease is insufficient to establish complete control of the course of AD. This is probably due to the fact that endogenous factors play an important role in the pathogenesis of the disease, knowledge of which is currently limited. Consequently, continued study of asthma pathogenesis is an important and relevant direction in medicine. Over the last decade, the attention of researchers has been drawn to Toll-like receptors, which provide recognition of pathogens and trigger an immune response to them. There are conflicting data in the literature on the role of Toll-like receptors in the pathogenesis of AD, but their involvement in the development of the disease is confirmed by numerous studies. As participants of acute infectious processes, under inadequate stimulation associated with mutation of genes regulating receptor expression, they cause initiation or exacerbation of asthma in predisposed individuals. At the same time, reduced receptor function leads to a decrease in the body's defenses, which also leads to exacerbation of AD. In addition, Toll-like receptors are direct elements of the pathogenesis of bronchial asthma, supporting or reducing inflammation. Thus, Toll-like receptors may not only exacerbate the course of AD but also protect against exacerbations. Better knowledge of the role of these receptors in the pathophysiology of AD may lead to improved diagnostic methods, thereby increasing the likelihood of timely detection of the disease. Using data on the effects realized by receptors, drugs are being developed that are antagonists or agonists of a particular Toll-like receptor. The use of drugs acting on receptors in the treatment and prevention of AD may further lead to improved control of the disease course.

Keywords: bronchial asthma, Toll-like receptors, pathogenesis, recognition, immune response

Введение

Ни значимые достижения в диагностике бронхиальной астмы (БА), ни внедрение в практику современных методов лечения и профилактики бронхиальной обструкции так и не привели к снижению заболеваемости, особенно у детей. Достижение контроля наблюдается в менее чем 30% случаев [15]. Помимо этого своевременная диагностика и лечение хронической формы патологии дыхательных путей в младшей возрастной группе – является важной проблемой. В конце XX – начале XXI века исследователи убедительно показали, что Т-хелперы второго типа (Th-2) играют важнейшую роль в развитии

аллергической БА, и с их активацией связаны воспаление и гиперреактивность дыхательных путей [30, 41].

Сформированное представление, что БА – это аллергическое, эозинофильное, Th-2-опосредованное заболевание, обусловленное экспозицией к аллергенам, стало основой упрощенного понимания сложных патогенетических звеньев. Предполагается, что сложность в поддержании контроля над течением заболевания обусловлено эндогенными факторами, что диктует необходимость сосредоточиться на исследовании биологических причин заболевания.

Обсуждение

Чаще всего БА начинается в детстве, как правило, на фоне респираторных вирусных инфекций и проявляется эпизодами свистящего дыхания, одышки, чувства стеснения в груди, кашля [10, 29, 52, 53]. Механизмы связи вирусной инфекцией с последующим развитием аллергического воспаления в респираторном тракте изучены недостаточно. Существует большое количество разнообразных причин, которые вызывают патологические процессы, соответствующие БА [6]. Известно деление БА на atopическую – связанную с сенсibilизацией к аллергенам, и неатопическую – обусловленную вирусными инфекциями, ожирением, приемом лекарственных средств, физической нагрузкой [62]. Также выделяют два фенотипа в зависимости от участия Th-2 иммунного ответа в патогенезе астмы:

1. БА с ведущей ролью иммунных реакций 2 типа, эта группа включает в себя аллергическую, аспириновую, позднюю эозинофильную и связанную с физической нагрузкой;

2. БА с минимальным участием Th-2 ответа, а именно связанная с ожирением, нейтрофильная, малогранулоцитарная и имеющая очень поздний дебют [13].

Таким образом, БА не объединяется по принципу единого патогенеза, включая в себя различные фенотипы, гетерогенность данного заболевания подчеркивает, что в патофизиологии астмы могут участвовать разнообразные механизмы [61].

БА формируется в результате совместной работы врожденного и адаптивного Th-2 иммунных ответов [17]. Врожденный иммунный ответ – первая линия защиты организма от патогенов, он быстро реализуется за счет стереотипных структур – рецепторов распознавания паттернов или PRRs (Pattern Recognition Receptors) [42]. Данные рецепторы распознают устойчивые молекулярные паттерны патогенов (PAMPs – Pathogen Associated Molecular Patterns), например, липополисахариды, липотейхоевую

кислоту, зимозан грибов, вирусную и бактериальную ДНК или РНК [2]. Сигналы, полученные за счет связывания рецептора и молекулярного паттерна, не только запускают противомикробную защиту, но и активируют адаптивный иммунитет, предоставляя информацию об инфицирующем агенте [39]. В норме в ответ на вирусное или бактериальное инфицирование активируется Th-1 иммунный ответ [40].

Toll-подобные рецепторы (TLRs – Toll like receptor), подсемейство PRRs, являются одним из главных элементов системы распознавания, располагающиеся на клетках врожденной иммунной системы – тучных клетках, эозинофилах, нейтрофилах, базофилах, макрофагах, а также на клетках адаптивной системы иммунитета – на Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах [1, 5]. Также Toll-рецепторы участвуют в связи врожденного и адаптивного иммунных ответов, например, экспрессируясь на антигенпрезентирующих дендритных клетках [34]. Одна клетка может экспрессировать различные типы рецепторов TLRs, что позволяет ей реагировать на разные патогены [16]. Возбуждение TLRs приводит к активации группы генов, специфических факторов транскрипции или протеолитических путей [23]. Благодаря этому запускается синтез противоиных пептидов, провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, острофазовых белков и др.), антигенов HLA-системы, костимулирующих молекул, инициирующих Th-2 иммунный ответ [1]. Известно 13 Toll-подобных рецепторов, 10 из которых обнаружены у человека [23, 26]. Они делятся на две группы:

1. Поверхностные – располагающиеся на плазматической мембране клеток (TLR-1, -2, -4, -5, -6, -10), лиганды – компоненты мембран микроорганизмов, белки бактерий и вирусов;

2. Эндосомальные – локализованные во внутриклеточных везикулах

эндоплазматического ретикулума, перед активацией переходящие в эндолизосомную часть клетки (TLR-3, -7, -8, -9), лиганды – нуклеиновые кислоты инфекционных агентов [13, 23, 42].

На современном этапе TLR-рецепторы рассматриваются не только в контексте их участия в инфекционных процессах, но и с позиции их вовлеченности в патогенез хронических воспалительных заболеваний, бронхиальной астмы в частности [15, 23]. Помимо распознавания чужеродных структур, Toll-подобные рецепторы осуществляют распознавание молекул, которые высвобождаются при повреждении собственных клеток (DAMPs – Danger Associated Molecular Patterns), примерами таких молекул являются белки теплового шока, мочевая кислота, белок группы высокой мобильности, фибриноген, АТФ и прочее [29]. DAMPs – это эндогенные лиганды, результатом их взаимодействия с Toll-рецепторами является адекватная реакция иммунной системы на сигналы опасности. Так из организма своевременно выводятся модифицированные эндогенные молекулы, и поддерживается антигенный гомеостаз. При чрезмерной активации TLRs эндогенными лигандами может наблюдаться гиперактивная воспалительная реакция и как результат – повреждение клеток и тканей, а это является патогенетическим механизмом различных заболеваний, в том числе БА [16]. Так как в основе бронхиальной астмы лежит, в том числе, нарушение распознавания антигенных молекул, исследование роли Toll-рецепторов, генов, которые регулируют действие этих рецепторов, в патогенезе БА сейчас привлекает внимание исследователей [15, 29].

Бронхиальная астма – это многофакторное заболевание, возникающее как результат взаимодействия генетических и экологических факторов [12]. За последнее время произошли изменения факторов внешней среды, а именно

снижение заболеваемости за счет программ вакцинации, очищение продуктов питания, широкое использование антибактериальных лекарственных средств, и поменялось питание – в рационе стали преобладать насыщенные жиры, а потребление ненасыщенных, наоборот, уменьшилось. Предполагается, что в результате произошли изменения совокупного генотипа населения, это в свою очередь проявляется недоразвитием иммунорегуляторных механизмов, нарушением работы адаптивной иммунной системы, преобладанием Th-2 иммунного ответа [15, 50]. Как следствие у генетически предрасположенных лиц развиваются атопия, аллергические заболевания, в том числе бронхиальная астма, это является одним из объяснений увеличения количества случаев БА за последние десятилетия [57].

Высказываются предположения, что повышенный Th-2 ответ связан со снижением Th-1 реакций, а это является следствием влияния окружающей среды [60]. В основе данного явления лежит специфическая активация TLRs во время инфекции, что в дальнейшем может оказывать противоаллергическое действие [63]. Это является основой для гигиенической гипотезы, согласно которой недостаточное воздействие инфекционных агентов в детском возрасте может в дальнейшем повысить вероятность развития БА и других хронических воспалительных заболеваний [35]. Подтверждение заключается в том, что у детей, выросших в сельской местности, на фермах, реже развивается астма (во взрослом возрасте, в том числе) [60]. Так как в такой местности наблюдается повышенное содержание аллергенов, эндотоксинов (например, липополисахаридов бактерий), вирусов, воздействие которых вызывают Th-1 иммунный ответ, сдвиг иммунных реакций происходит в его сторону, а Th-2 ответ подавляется [48, 55]. То же наблюдается при воздействии патогенов в пренатальном периоде,

пребывание в подобной окружающей среде беременной женщины снижает вероятность развития БА у ребенка [45]. Также есть исследования, демонстрирующие, что паразитарная инвазия снижает вероятность развития аллергической бронхиальной астмы, за счет снижения уровня интерлейкина-13 при воздействии аллергена (вероятно, это не единственный механизм). Интерлейкин-13 является медиатором Th-2 ответа, но реакция организма наблюдается та же, что и при воздействии бактериальных, вирусных агентов, это можно объяснить подавлением иммунных реакций 2 типа гельминтами, их иммуномодулирующим действием [44]. Однако, респираторные вирусные инфекции и у детей, и у взрослых считаются фактором риска развития бронхиальной астмы, а при наличии БА они являются самым частым триггером обострения, несмотря на то, что в ответ на инфицирование активируется Th-1 иммунный ответ, следовательно, не каждая инфекция защищает от развития и прогрессирования БА [48, 54]. А также, появляются все больше данных, утверждающих, что неадекватная стимуляция Toll-подобных рецепторов играет определенную роль в генерации чрезмерного иммунного ответа 2 типа [50]. Аллергены также являются молекулами, стимулирующими TLRs, то есть Toll-рецепторы играют непосредственную роль в формировании и обострении БА [63].

В патогенезе бронхиальной астмы наибольшее внимание привлекают поверхностные TLR-2 и TLR-4, потому что они распознают большое количество лигандов [13, 15]. TLR-2 – основной рецептор, идентифицирующий элементы клеточной стенки грамположительных бактерий (в частности липотейхоевую кислоту и пептидогликан), компонентов микоплазм, зимозан дрожжей [15, 20]. TLR-2 выделяется своей способностью к кооперации с другими представителями

Toll-подобных рецепторов, образованием гетеродимеров TLR-2/TLR-1, TLR-2/TLR-6, TLR-2/TLR-10 во время распознавания, за счет этого расширяется спектр распознаваемых лигандов [3, 38]. TLR-2 присутствуют на поверхности моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, Т- и В- лимфоцитов, базофилов, натуральных киллеров. Результаты исследований на мышах демонстрируют, что данные рецепторы контролируют течение разнообразных инфекций, вызванных бактериями [26]. Имеются исследования, показывающие, что у новорожденных детей с дыхательными расстройствами экспрессия TLR-2 превышала экспрессию TLR-4, что можно объяснить димеризацией и большим количеством лигандов [8]. Имеются противоречивые данные о роли TLR-2 в патофизиологии бронхиальной астмы. Существуют исследования, указывающие как на повышение их экспрессии при БА (исследование Krespo-Lesmana и соавторов), так и снижение (работа Раче и соавторов) [9]. Если говорить о провоспалительном действии рецептора, TLR-2 участвует в поддержании хронического воспаления и обострениях астмы за счет вовлечения в инфекционные процессы, вызванные *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* [28]. Утверждается, что TLR-2, а также TLR-1 и TLR-10 играют важную роль в развитии детской БА, особенно возникающей после перенесенного бронхолита [37].

TLR-2 участвует в воспалительных процессах, в том числе посредством рецептора NLRP-3 (nod-like receptor with pyrin domain containing-3), который запускает формирование соответствующей инфламмосомы [13, 19]. Инфламмосома NLRP-3 выполняет защитную функцию в ответе на патоген, но также она может быть вовлечена в процесс инициации и усугубления хронических воспалительных заболеваний, из-за аномалий ее активации [31]. Изменения со стороны

TLR-2 или NLRP-3 может привести к гиперсекреции цитокинов, приводя к обострению БА. Другой механизм участия TLR-2 в воспалении реализуется за счет увеличения продукции стромального лимфопоэтина тимуса, что может стать причиной запуска Th-2 иммунного ответа [13]. Уровень данного рецептора влияет на хемотаксис базофилов в легкие с помощью связывания с С-С-хемокин лиганд-2 [42]. При дефиците TLR-2 или введении антагонистов этого рецептора наблюдалось снижение образования хемокинов, лимфопоэтина, что угнетало симптоматику аллергической БА [13, 42]. Но при этом через сигнальные пути TLR-2 изменяется число Т-регуляторных клеток, за счет чего снижается вероятность обострения БА [17].

TLR-4 экспрессируется на плазматической мембране макрофагов, моноцитов, дендритных клеток, эозинофилах, Т- и В-лимфоцитов и т.д. [16, 26]. У данного рецептора имеется множество лигандов, в первую очередь, это липополисахариды грамотрицательных бактерий, а также пневмолизин *Streptococcus pneumoniae*, шаперон 60 *Chlamydia pneumoniae* и другие [3, 63]. Липополисахариды повсеместно встречаются в окружающей среде, большинство аллергенов в своем составе имеют липополисахариды, а некоторые из них структурно гомологичны TLR-4, например, антигены клеща домашней пыли [13, 63]. Вдыхание липополисахаридов вызывает чрезмерный Th-2 иммунный ответ, следовательно, аллергическую астму [20, 27]. TLR-2, TLR-4 могут модулировать Th-ответ в зависимости от генетических особенностей человека и инфицирующей нагрузки, попадание в организм низких уровней липополисахаридов играет более значимую роль в развитии астмы, чем высокие, как правило, вызывая Th-2 ответ [22, 42, 45, 59]. В добавление к этому, есть исследования, утверждающие, что высокие дозы липополисахаридов при воздействии на

организм не только не вызывали проявления бронхиальной астмы, но и защищали от эозинофилии, гиперпродукции цитокинов Th-2 ответа, одновременно увеличивая продукцию гамма-интерферона и реализуя Th-1 ответ [22, 27, 45]. А также есть работы, в которых повторное введение низких доз липополисахаридов, наоборот, оказывало защитное действие, снижая выработку цитокинов в дыхательных путях [45]. Формирование аллергической астмы, опосредованной клещами домашней пыли, связывают с блокированием апоптоза нейтрофилов с помощью TLR-4 [36, 51]. Наличие липополисахаридов в домашней пыли усугубляет течение астмы, вызывая ее обострение [28, 58].

Утверждается, что TLR-4 является обязательным звеном в патогенезе аллергической бронхиальной астмы [46]. Вероятно, тучные клетки влияют на течение аллергического процесса в дыхательных путях посредством TLR-4, то есть активация этих рецепторов приводит к инициации или обострению бронхиальной астмы [20]. То же касается TLR-2 и TLR-4, имеющих на поверхности моноцитов, макрофагов [22]. Помимо вовлечения данных рецепторов в патофизиологию БА с высоким Th-2 ответом, TLR-2 и TLR-4 участвуют в патогенезе БА с низким уровнем иммунного ответа 2 типа [13]. Имеются работы, указывающие на наличие повышенной экспрессии TLR-4, а также TLR-2 TLR-3 у пациентов с тяжелой астмой [9, 28]. В то же время, у новорожденных детей с респираторной патологией, наоборот, наблюдалось снижение экспрессии TLR-2 и TLR-4 на моноцитах, что в дальнейшем может привести к хроническим заболеваниям дыхательных путей, за счет снижения иммунной реакции в ответ на патоген [7]. В подтверждение есть и другие исследования, демонстрирующие пониженную экспрессию TLR-2, TLR-4 у пациентов с БА [21, 49]. Возможно, противоречивые результаты

исследований обусловлены разной выборкой пациентов с БА, отличающихся по тяжести заболевания, так как есть данные, что тяжесть заболевания влияет на уровень экспрессии Toll-подобных рецепторов [21]. Генетический полиморфизм TLRs также может обуславливать различия в экспрессии Toll-рецепторов [17]. Еще одним важным фактором разных ответов Toll-рецепторов на один и тот же причинный фактор, является возраст [4]. Обычно сигнальные пути TLR-4 приводят к активации Th-1 ответа, в раннем же возрасте наблюдается снижение экспрессии TLR-4 и смещение иммунного баланса в сторону Th-2 ответа, также иммунный ответ является недостаточно интенсивным для элиминации патогена, в результате чего ребенок становится подвержен аллергической бронхиальной астмы [4, 11, 13].

TLR-2, TLR-4 участвуют в контроле целостности внеклеточного матрикса, распознавая гиалуроновую кислоту, которая является активным модулятором воспалительного процесса. При повреждении дыхательных путей наблюдается разрушение внеклеточного матрикса и выход низкомолекулярных фрагментов гиалуроновой кислоты, эти элементы распознают TLR-2 и TLR-4, вызывая воспаление, что может усугублять течение БА. Высокомолекулярные фрагменты гиалуроновой кислоты принимают участие в защите от острого повреждения и апоптоза клеток дыхательных путей также посредством TLR [2, 25, 51]. Таким образом, через TLR-2 и TLR-4 в зависимости от первичного сигнала реализуется и провоспалительный, и противовоспалительный ответ, в обоих случаях нарушения со стороны рецепторного восприятия могут привести к формированию или усугублению бронхиальной астмы за счет чрезмерного воспалительного ответа или недостаточного защитного действия.

Дефекты работе Toll-подобных рецепторов могут быть обусловлены мутациями, полиморфизмом генов, отвечающих за экспрессию рецепторов. В результате нарушается структура TLR-4, а за этим и регуляция врожденного иммунного ответа, предполагается, что это может играть важную роль в дисбалансе между иммунными ответами 1 и 2 типа. Это подтверждается исследованиями, в которых показана зависимость наличия мутации гена, кодирующего TLR-4, и количеством эпизодов бронхобструкции [11]. Полиморфизм TLR-2 также связан с аномальным иммунным ответом, приводящим к развитию БА [17]. Полиморфизм генов, отвечающих за формирование атопии, которая в большинстве случаев предшествует развитию БА у детей, также представляет интерес [15]. Сейчас больше внимания уделяется роли провоспалительного действия в патогенезе БА, реализуемого с помощью TLR-2, TLR-4, поэтому в качестве будущей терапевтической тактики рассматриваются антагонисты данных рецепторов [33, 51].

Другие поверхностные Toll-рецепторы также принимают участие в патогенезе БА. TLR-1 можно обнаружить на большом количестве клеток, в том числе дендритных и В-клетках [16]. Полиморфизм генов TLR-1 проявляется повышенной продукцией некоторых цитокинов и предрасположенностью к БА [10, 17]. Утверждается, что при БА наблюдается высокий уровень продукции TLR-1 [21]. Но и в данном случае есть информация, что при введении агонистов рецептора наблюдалось снижение симптоматики БА, что говорит и о защитной функции TLR-1 [13].

Одним из важных лигандов TLR-5 является флагеллин – компонент жгутикового аппарата бактерий, который присутствует, в том числе, в домашней пыли [3, 40]. Флагеллин присутствует в составе структур *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella*

pneumophila, Bordetella bronchiseptica, которые вызывают воспаление дыхательных путей. В ответ на инфицирование перечисленными бактериями в респираторной системе индуцируется Th-2 ответ [3, 17]. С другой стороны, у пациентов с тяжелой астмой наблюдается уменьшение экспрессии TLR-5, что может приводить к большей уязвимости в отношении инфекционных заболеваний, а это в свою очередь повышает вероятность обострения БА [17, 56].

TLR-6 активируются при аллергической астме, при которой аллергенами выступают элементы грибов, так как рецептор участвует в распознавании зимозана. Причем эти рецепторы играют защитную функцию, иницируя Th-1 и Th-17 иммунные ответы. При нарушении функции, дефиците TLR-6 значительно повышается вероятность развития аллергической БА. Таким образом, агонисты данных рецепторов могут рассматриваться в качестве лекарственных средств при БА [17].

Про TLR-10 известно не много, они экспрессируются в основном на В-клетках, но какие лиганды распознает рецептор пока не открыто. Предполагается, что генетический полиморфизм данного рецептора также играет роль в формировании БА [2, 16, 17].

Эндосомальные Toll-рецепторы также активно исследуются в контексте патогенеза бронхиальной астмы. TLR-3 пока единственный из известных Toll-подобных рецепторов, обеспечивающий распознавание двухцепочечной РНК. Во время инфекции, вызванной вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, увеличивается экспрессия TLR-3 для противовирусного ответа [3]. Несмотря на то, что в данном случае запускается Th-1 ответ, обострения БА часто связаны с острыми респираторными вирусными инфекциями, следовательно, TLR-3 играет роль в патогенезе заболевания [26, 28]. У мышей активация TLR-3

вызывала воспаление и нарушение дыхательной функции [50]. В другой работе показывается, что цитокины, вырабатываемые при активации TLR-3, вызывают эозинофильное воспаление [17]. Также есть исследования, указывающие, что при БА легкой степени тяжести наблюдается повышенное количество TLR-3 [28].

TLR-7 на 43% гомологичен TLR-8, поэтому данные рецепторы часто исследуются вместе [2]. Рецепторы локализируются в эндосомах, находящихся в нейтрофилах, моноцитах, TLR-7 присутствует в эозинофилах и В-клетках, а TLR-8 – в Т-клетках [26], они участвуют в распознавании одноцепочечной РНК [3]. Было предложено, что данные рецепторы также вызывают обострения БА, за счет своего участия в противовирусном ответе и установлено, что, как минимум, полиморфизм TLR-7 связан с развитием БА [24, 50]. У подростков и взрослых с БА TLR-7 снижены, что может способствовать частым вирусным инфекциям и обострениям астмы [43, 56]. Но при исследовании установили, что у пациентов с астмой наблюдалась сниженная экспрессия TLR-7 [32], на животных моделях агонисты TLR-7 уменьшали гиперреактивность дыхательных путей, эозинофилию, ремоделирование, а у нокаутных по данному рецептору мышей после респираторной вирусной инфекции наблюдались симптомы БА. Помимо этого есть исследование, которое показывает вовлечение TLR-7 в процесс расслабления дыхательных путей, что в дальнейшем может быть использовано в качестве терапевтической стратегии [24]. Вместе с тем агонисты TLR-7 предлагают использовать, основываясь на его способности снижать воспаление при БА [17]. TLR-8 исследуется в меньшей степени, чем TLR-7, из-за общности функции [13].

TLR-9 распознает фрагменты ДНК вирусов, бактерий и грибов [3]. Исследования показали, что активация

TLR-9 приводит к снижению аллергического воспаления у пациентов с БА. Также происходит стимулирование действия Т-регуляторных клеток, в результате чего подавляется чрезмерный иммунный ответ 2 типа. Противоаллергическое действие TLR-9 связывают с его способностью восстанавливать иммунный баланс между Th-2 и Th-1 ответами. Это реализуется посредством продукции моноклональных антител, которые нейтрализуют провоспалительные медиаторы. При взаимодействии с лигандом TLR-9 может напрямую снижать синтез IgE и интерлейкина-4 [17]. Мутации в генах TLR-9 повышают риск развития БА во взрослом возрасте [14], но есть исследование, показывающее, что однонуклеотидная замена в одном из генов, ответственных за экспрессию TLR-9, наоборот, приводит к формированию БА, легче поддающейся контролю [15]. Синтетические лиганды – агонисты TLR-9 являются перспективным лекарственным средством в борьбе с БА [18, 47].

Заключение

Toll-рецепторы играют в патогенезе БА двоякую роль. С одной стороны, являясь одними из главных звеньев системы распознавания патогенов, они запускают иммунный ответ на инфекционные агенты. Полиморфизм генов, кодирующих TLRs, приводит к развитию чрезмерного иммунного ответа, что в

свою очередь часто становится причиной развития или обострения БА. С другой стороны, Toll-рецепторы выполняют и защитную функцию, регулируя активность ответа иммунной системы, снижая воспаление, поддерживая баланс между Th-1 и Th-2 ответами. Имеются противоречивые данные о роли отдельных TLRs в патофизиологии БА, но их участие в патогенезе заболевания является установленным по данным многих исследований. Так как бронхиальная астма и сейчас представляет собой актуальную проблему, более детальное изучение патогенетических механизмов может привести к усовершенствованию диагностики, лечения и профилактики. Ведется поиск лекарственных средств для поддержания контроля над БА, основываясь на эффектах, развивающихся при стимуляции рецептора. Так, исследуется применение антагонистов TLR-2 и TLR-4 и агонистов TLR-9. Воздействие на более глубокие патогенетические звенья, рецепторы, вероятно, должно привести к разработке новых эффективных стратегий лечения и поддержанию качества жизни пациентов с БА на высоком уровне. Поэтому дальнейшее изучение Toll-подобных рецепторов может привести к большему пониманию механизмов развития заболевания и появлению новых методов борьбы с ним.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abaturov A.E., Volosovec A.P., Yulish E.I. The role of Toll-like receptors in recognition of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogenic agents and the development of inflammation. Part 1. TLR Family. Child health 2012;40(5):116-121. Russia (Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство TLR. Здоровье ребёнка 2012;40(5):116-121).
2. Abaturov A.E., Volosovec A.P., Yulish E.I. The role of Toll-like receptors in recognition of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogenic agents and the development of

- inflammation. Part 2. TLR ligands. Child health 2012;41(6):213-219. Russia (Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 2. Лиганды TLR. Здоровье ребёнка 2012;41(6):213-219).
3. Abaturov A.E., Volosovec A.P., Yulish E.I. The role of Toll-like receptors in recognition of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogenic agents and the development of inflammation. Part 3. TLR ligand recognition. Child health 2012;42(7):157-164. Russia (Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-

- ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 3. Рекогниция лигандов TLR. *Здоровье ребёнка* 2012;42(7):157-164).
4. Abaturon A.E., Volosovec A.P., Yulish E.I. The role of Toll-like receptors in recognition of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogenic agents and the development of inflammation. Part 4. TLR Intracellular signaling pathways. *Child health* 2012;43(8):163-167. Russia (Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 4. Внутриклеточные сигнальные пути TLR. *Здоровье ребёнка* 2012;43(8):163-167).
5. Bayke E.E., Bogodukhova E.S. Current concepts on the role of TOLL-like receptors in the pathogenesis of communicable and non-communicable diseases. *Far Eastern Medical Journal* 2015;(4):38-43. Russia (Байк Е.Е., Богодухова Е.С. Современные представления о роли TOLL-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний. *Дальневосточный медицинский журнал* 2015;(4):38-43).
6. Cherysheva O.E. Modern ideas about the pathogenesis of bronchial asthma in children. *Child health* 2014;56(5):84-90. Russia (Черышева О.Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Здоровье ребенка* 2014;56(5):84-90).
7. Dudareva M.V. The role of inflammatory mediators and Toll-like receptors in newborn babies with respiratory disorders, who receive artificial lung ventilation. *Medical Herald of South of Russia* 2013;(4):72-77. Russia (Дударева М.В. Роль медиаторов воспаления и Толл-подобных рецепторов у новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на искусственной вентиляции легких. *Медицинский вестник Юга России* 2013;(4):72-77. doi:10.21886/2219-8075-2013-4-72-77.
8. Dudareva M.V., Sizyakina L.P. Peculiarities of congenital immunity in newborn infants suffering respiratory disorders and undergoing artificial lung ventilation. *Immunologiya* 2012;33(3):142-144. Russia (Дударева, М. В., Сизякина, Л. П. Особенности врожденного иммунитета у новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на искусственной вентиляции легких. *Иммунология* 2012;33(3):142-144).
9. Gankovskaya L.V., Namazova-Baranova L.S., Khoreva M.V. et al. Expression features of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in children with asthma. *Medical Immunology* 2017;19(4):431-440. Russia (Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Хорева М.В. и др. Особенности экспрессии Toll-подобного рецептора 2 и Toll-подобного рецептора 4 у детей с бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология* 2017;19(4):431-440. doi:10.15789/15630625-2017-4-431-440).
10. Gimalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Zagidullin Sh.Z., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K. An association between TLR1 and TLR6 gene polymorphism and development of bronchial asthma. *Pulmonology* 2017;27(5):607-613. Russian (Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация полиморфных вариантов генов Toll-подобных рецепторов TLR1 и TLR6 с развитием бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2017;27(5):607-613). doi:10.18093/086901892017275607613.
11. Kryuchko T.A., Vovk Yu.A., Tkachenko O.Ya. A role of genetic factors for occurrence of severe childhood bronchial asthma. *Child health* 2012;40(5):58-62. Russia (Крючко Т.А., Вовк Ю.А., Ткаченко О.Я. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей. *Здоровье ребенка* 2012;40(5):58-62).
12. Kytikova O.Yu., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. The Short Chain Free Fatty Acids and Their Receptors in the Microbiotic Concept for Asthma Development. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2022;77(2):131-142. Russia (Кытикова О.Ю., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Свободные жирные кислоты с короткой цепью и их рецепторы в микробиотической концепции развития бронхиальной астмы. *Вестник РАМН* 2022;77(2):131-142. doi:10.15690/vramn1608).
13. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Toll-like receptors in pathophysiology of asthma. *Pulmonology* 2021;31(3):348-354. Russian (Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Toll-подобные рецепторы в патофизиологии бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2021;31(3):348-354). doi:10.18093/0869-0189-2021-31-3-348-354
14. Rudenko K.A., Tuguz A.R., Anokhina E.N., Muzhenya D.V. Gene polymorphisms of Toll-like receptors associated with hereditary abnormalities and age of asthma onset. *Immunologiya* 2014;(3):160-163. Russia (Руденко К.А., Тугуз А.Р., Анохина Е.Н., Муженя Д.В. Полиморфизмы генов Toll-подобных рецепторов, ассоциированные с наследственной отягощенностью и возрастом манифестации бронхиальной астмы. *Иммунология* 2014;(3):160-163).
15. Suprun E.N., Nagovitsyna E.B., Kuderova N.I., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Some groups of Toll-like receptor gene polymorphisms and their clinical and pathogenetic manifestations in children with bronchial asthma. *Medical Immunology* 2020;22(5):915-924. Russian (Супрун Е.Н., Наговицына Е.Б., Кудерова Н.И., Супрун С.В.,

- Лебедько О.А. Некоторые ассоциации полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов и их клинико-патогенетические проявления при бронхиальной астме у детей. *Медицинская иммунология* 2020;22(5):915-924. doi:10.15789/1563-0625-SGO-2049.
16. Zamorina S.A., Raev M.B. Toll-like receptors – rise in alarm. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences* 2016;5(2):8-16. Russia (Заморина С.А., Раев М.Б. Toll-подобные рецепторы – подъем по тревоге. *Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН* 2016;5(2):8-16.
17. Athari S.S., Athari S.M., Beyzay F. et al. Critical role of Toll-like receptors in pathophysiology of allergic asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2017;808:21-27. doi:10.1016/j.ejphar.2016.11.047.
18. Bezemer G.F.G., Sagar S., van Bergenhenegouwen J. et al. Dual role of Toll-like receptors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 2012;64(2):337-358. doi:10.1124/pr.111.004622.
19. Bruchard M., Rebé C., Derangère V. et al. The receptor NLRP3 is a transcriptional regulator of TH2 differentiation. *Nat. Immunol.* 2015;16(8):859-870. doi:10.1038/ni.3202.
20. Chen K., Xiang Y., Yao X. et al. The active contribution of Toll-like receptors to allergic airway inflammation. *Int. Immunopharmacol.* 2011;11(10):1391-1398. doi:10.1016/j.intimp.2011.05.003.
21. Chun E., Lee S.H., Lee S.Y. et al. Toll-like receptor expression on peripheral blood mononuclear cells in asthmatics; implications for asthma management. *J. Clin. Immunol.* 2010;30(3):459-464. doi:10.1007/s10875-009-9363-z.
22. Crespo-Lessmann A., Mateus E., Vidal S. et al. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in subjects with asthma by total serum IgE level. *Respir. Res.* 2016;17(1):41. doi: 10.1186/s12931-016-0355-2.
23. De Nardo D. Toll-like receptors: activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine* 2015;74(2):181-189. doi:10.1016/j.cyto.2015.02.025.
24. Drake M.G., Scott G.D., Proskocil B.J. et al. Toll-like receptor-7 rapidly relaxes human airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188(6):664-672. doi:10.1164/rccm.201303-0442OC.
25. Drexler S.K., Foxwell B.M. The role of Toll-like receptors in chronic inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010;42(4):506-518. doi:10.1016/j.biocel.2009.10.009.
26. Duthie M.S., Windish H.P., Fox C.B., Reed S.G. Use of defined TLR ligands as adjuvants within human vaccines. *Immunol. Rev.* 2011;239(1):178-196. doi:10.1111/j.1600-065X.2010.00978.x.
27. Eisenbarth S.C., Piggott D.A., Huleatt J.W. et al. Lipopolysaccharide-enhanced, Toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J. Exp. Med.* 2002;196(12):1645-1651. doi:10.1084/jem.20021340.
28. Ferreira D.S., Annoni R., Silva L.F.F. et al. Toll-like receptors, 3 and 4 and thymic stromal lymphopoietin expression in fatal asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2012;42(10):1459-1471.
29. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., et al. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. *Front. Immunol.* 2020;11:761. doi:10.3389/fimmu.2020.00761.
30. Fuchs B., Knothe S., Rochlitzer S. et al. A Toll-like receptor 2/6 agonist reduces allergic airway inflammation in chronic respiratory sensitisation to Timothy grass pollen antigens. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010;152(2):131-139. doi: 10.1159/000265534.
31. Gong T., Yang Y., Jin T. et al. Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes. *Trends Immunol.* 2018;39(5):393-406. doi:10.1016/j.it.2018.01.009.
32. Hatchwell L., Collison A., Girkin J. et al. Toll-like receptor-7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. *Thorax* 2015;70(9):854-861. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205465.
33. Herre J., Gronlund H., Brooks H. et al. Allergens as immunomodulatory proteins: The cat dander protein Fel d 1 enhances TLR activation by lipid ligands. *J. Immunol.* 2013;191(4):1529-1535. doi:10.4049/jimmunol.1300284.
34. Iwamura C., Nakayama T. Toll-like receptors in the respiratory system: their roles in inflammation. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008;8(1):7-13. doi: 10.1007/s11882-008-0003-0.
35. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(5):364-369. doi: 10.1016/j.anai.2015.02.008.
36. Kim D.H., Choi E., Lee J.S. et al. House dust mite allergen regulates constitutive apoptosis of normal and asthmatic neutrophils via Toll-like receptor 4. *PLoS One* 2015;10(5):e0125983. doi:10.1371/journal.pone.0125983.
37. Korppi M., Törmänen S. Toll-like receptor 1 and 10 variations increase asthma risk and review highlights further research directions. *Acta Paediatr.* 2019;108(8):1406-1408. doi:10.1111/apa.14795.
38. Kvarnhammar A.M., Cardell L.O. Pattern-recognition receptors in human eosinophils. *Immunology* 2012;136(1):11-20. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03556.x.
39. Lee B.L., Barton G.M. Trafficking of endosomal Toll-like receptors. *Trends Cell Biol.* 2014;24(6):360-369. doi:10.1016/j.tcb.2013.12.002.
40. Lee L.M., Ji M., Sinha M. et al. Determinants of divergent adaptive immune responses after airway sensitization with ligands of Toll-like receptor 5 or Toll-like receptor 9. *PLoS One* 2016;11(12):e0167693. doi:10.1371/journal.pone.0167693.
41. Liu C.F., Drocourt D., Puzo G., Wang J.Y., Riviere M. Innate immune response of alveolar macrophage to house dust mite allergen is mediated through TLR2/-4 co-activation. *PLoS One*

- 2013;8(10):e75983. doi: 10.1371/journal.pone.0075983.
42. Lv J., Yu Q., Lv J. et al. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2018;48(11):1838-1850. doi:10.1002/eji.201847663.
43. Matesic D., Lenert A., Lenert P. Modulating toll-like receptor 7 and 9 responses as therapy for allergy and autoimmunity. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2012;12(1):8-17. doi:10.1007/s11882-011-0233-4.
44. McSorley H.J., Blair N.F., Smith K.A. et al. Blockade of IL-33 release and suppression of type 2 innate lymphoid cell responses by helminth secreted products in airway allergy. *Mucosal Immunol.* 2014;7(5):1068-1078. doi:10.1038/mi.2013.123.
45. Michels K.R., Lukacs N.W., Fonseca W. TLR activation and allergic disease: Early life microbiome and treatment. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018;18(11):61. doi:10.1007/s11882-018-0815-5.
46. Millien V.O., Lu W., Shaw J. et al. Cleavage of fibrinogen by proteinases elicits allergic responses through Toll-like receptor 4. *Science* 2013;341(6147):792-796. doi:10.1126/science.1240342.
47. Mirotti L., Alberca Custódio R.W., Gomes E. et al. CpG-ODN shapes alum adjuvant activity signaling via MyD88 and IL-10. *Front. Immunol.* 2017;8:47. doi:10.3389/fimmu.2017.00047.
48. Nobs S.P., Natali S., Pohlmeier L. et al. PPAR γ in dendritic cells and T cells drives pathogenic type-2 effector responses in lung inflammation. *J. Exp. Med.* 2017;214(10):3015-3035. doi: 10.1084/jem.20162069.
49. Pace E., Di Sano C., Ferraro M. et al. Budesonide increases TLR4 and TLR2 expression in Treg lymphocytes of allergic asthmatics. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015;(32):93-100.
50. Papaioannou A.I., Spathis A., Kostikas K. et al. The role of endosomal Toll-like receptors in asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2017;808:14-20 doi:10.1016/j.ejphar.2016.09.033.
51. Perros F., Lambrecht B.N., Hammad H. TLR4 signalling in pulmonary stromal cells is critical for inflammation and immunity in the airways. *Respir. Res.* 2011;12(1):125. doi: 10.1186/1465-9921-12-125.
52. Ray, A.; Raundhal, M.; Oriss, T.B.; Ray, P.; Wenzel, S.E. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Investig.* 2016;126:2394-2403.
53. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D. et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022;10(1):1-18. doi:10.1016/j.jaip.2021.10.001.
54. Reuter S., Dehzad N., Martin H. et al. TLR3 but not TLR7/8 ligand induces allergic sensitization to inhaled allergen. *J. Immunol.* 2012;188(10):5123-5131. doi:10.4049/jimmunol.1101618.
55. Schuijs M.J., Willart M.A., Vergote K. et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science* 2015;349(6252):1106-1110. doi:10.1126/science.aac6623.
56. Shikhagaie M.M., Andersson C.K., Mori M. et al. Mapping of TLR5 and TLR7 in central and distal human airways and identification of reduced TLR expression in severe asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2014;44(2):184-196. doi:10.1111/cea.12176.
57. Shim J.U., Lee S.E., Hwang W. et al. Flagellin suppresses experimental asthma by generating regulatory dendritic cells and T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137(2):426-435. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.010.
58. Suurmond J., Dorjée A.L., Knol E.F. et al. Differential TLR-induced cytokine production by human mast cells is amplified by Fc ϵ RI triggering. *Clin. Exp. Allergy.* 2015;45(4):788-96. doi:10.1111/cea.12509.
59. Tan A.M., Chen H.C., Pochard P. et al. TLR4 signaling in stromal cells is critical for the initiation of allergic Th2 responses to inhaled antigen. *J. Immunol.* 2010;184(7):3535-3544. doi:10.4049/jimmunol.0900340.
60. Wang Y., McCusker C. Neonatal exposure with LPS and/or allergen prevents experimental allergic airways disease: Development of tolerance using environmental antigens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;118(1):143-151. doi:10.1016/j.jaci.2006.03.020.
61. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy* 2012;42(5):650-658. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
62. Zakeri A, Yazdi FG. Toll-like receptor-mediated involvement of innate immune cells in asthma disease. *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.* 2017;1861(1):3270-3277. doi:10.1016/j.bbagen.2016.08.009.
63. Zakeri A., Russo M. Dual role of toll-like receptors in human and experimental asthma models. *Front. Immunol.* 2018;9:1027. doi:10.3389/fimmu.2018.01027.

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ И ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ С АНГИОГРАФИЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Надырная К.К., Матненко Т.Ю.

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

Авторы:

Надырная Кристина Константиновна, студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО "ОмГМУ" Минздрава России ORCID 0000-0002-9842-1991

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:

Надырная Кристина Константиновна, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12 kristis1999@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-86-94

Литературный обзор посвящен изучению визуализирующих методов диагностики, таких как оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография в ангио режиме. В последнее десятилетие методика ОКТ получила широкое распространение среди офтальмологов. Выделяют несколько режимов регистрации: пространственно-временной, спектральный и селективный. Появление оптической когерентной томографии значительно облегчило и улучшило визуализацию зрительного анализатора на различных его отрезках. Технология дала возможность быстро, без вмешательств оценить комплекс ганглиозных клеток сетчатки, а так же качественный и количественный состав препапиллярного слоя нервных волокон. Дегенеративные изменения у больных открытоугольной глаукомой с оптической нейропатией при ОКТ прослеживаются на всем протяжении зрительного анализатора. Расширение области применения оптической когерентной томографии дало начало новому методу диагностики – оптическая когерентная томография с ангиографией. Разработанная методика стала прорывом своего времени, так как золотым стандартом являлась флюоресцентная ангиография. ОКТА- передовой неинвазивный метод, который позволяет визуализировать сосуды сетчатки. Проведение процедуры без введения красителя и получение изображений микрососудистой сети сетчатки и хориоидеи с высоким разрешением привлекает врачей-офтальмологов. Сокращение времени процедуры, отсутствие инвазивного вмешательства, а, следовательно, и побочных явлений, увеличило интерес пациентов. Оптическая когерентная томография в режиме ангиографии является важным методом диагностики для таких заболеваний, как возрастная макулярная дегенерация, окклюзия ретинальных вен, диабетическая ретинопатия, глаукомная оптиконейропатия. С помощью алгоритмов математических данных врач-офтальмолог может дать заключение о послойном строении всей сосудистой сети сетчатки, изучить количественные показатели микрокапиллярного кровотока, оценить зоны ограниченной перфузии сетчатки. Возможность вовремя распознать патологический процесс на начальных этапах его формирования позволяет вовремя заподозрить изменения в зрительном анализаторе. Но не стоит забывать, что сбои в работе алгоритмов аппарата, нахождение артефактов и не правильная интерпретация результатов могут дать неверное представление об изучаемой структуре.

Ключевые слова: ОКТ, TD-ОКТ, SD-ОКТ, SS-ОКТ, ОКТА, ангио-ОКТ, ОКТ-ангиография, оптическая когерентная томография, офтальмология.

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AND OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY WITH ANGIOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF EYE DISEASES.

Nadyarnaya K.K., Matnenko T.Yu.

Omsk State Medical University

Literature review is devoted to the study of imaging diagnostic methods such as optical coherence tomography and optical coherence tomography in angio mode. In the last decade OCT technique has been widely used among ophthalmologists. There are several modes of registration: spatial-temporal, spectral and selective. The advent of optical coherence tomography has greatly facilitated and improved visualization of the visual analyzer in its various segments. The technology made it possible to evaluate the retinal ganglion cell complex, as well as qualitative and quantitative composition of the prepapillary layer of nerve fibers quickly, without interventions. Degenerative changes in patients with open-angle glaucoma with optical neuropathy at OCT are traced on the whole length of the visual analyzer. Expansion of optical coherence tomography application area gave rise to a new diagnostic method - optical coherence tomography with angiography. The developed technique was a breakthrough of its time, as the gold standard was fluorescence angiography. OCTA is an advanced non-invasive method that allows visualization of retinal vessels. Performing the procedure without dye injection and obtaining high-resolution images of the microvascular network of the retina and chorioidea attracts ophthalmologists. Reduced procedure time, lack of invasive intervention and hence no side effects have increased patient interest. Optical coherence tomography in angiography mode is an important diagnostic method for such diseases as age-related macular degeneration, retinal vein occlusion, diabetic retinopathy, glaucoma optic neuropathy. With the help of mathematical data algorithms an ophthalmologist can give a conclusion about layer-by-layer structure of the whole retinal vascular network, study quantitative indices of microcapillary blood flow, evaluate zones of limited retinal perfusion. The possibility to recognize the pathological process at the initial stages of its formation allows to suspect changes in the visual analyzer in time. But we should not forget that failures in the work of algorithms of the device, finding artifacts and incorrect interpretation of the results can give a wrong idea about the studied structure.

Keywords: OCT, TD-OCT, SD-OCT, SS-OCT, OCTA, angio-OCT, OCT-angiography, optical coherence tomography, ophthalmology.

Список сокращений

ДР-диабетическая ретинопатия

СД-сахарный диабет

ОКТ-оптическая когерентная томография

ОКТА-оптическая когерентная томография с ангиографией

ОПЭ-отслойка пигментного эпителия

ПОУГ-первичная открытоугольная глаукома

SD-OCT-регистрация спектральной области в оптической когерентной томографии

SS-OCT-регистрация селективной области в оптической когерентной томографии

TD-OCT-регистрация интервалов времени в оптической когерентной томографии

VEGF-фактор роста эндотелия сосудов

Актуальность. ОКТ и ОКТА- передовые визуализирующие методики. Знание специалиста о новых технологиях поможет в быстрой и достоверной постановке диагноза пациенту, а следовательно, и в разрешении имеющейся проблемы.

Цель. Изучить возможности ОКТ и ангио-ОКТ для исследования глаз при глазных и неврологических заболеваниях.

Важные сведения о состоянии органа зрения врач-офтальмолог получает уже при первом посещении пациента. На этом этапе можно отметить особенности передвижения, направленность взгляда, положение головы. Но не все заболевания можно выявить без использования инструментальных методов диагностики. Прогресс в медицине шагнул далеко вперед и позволил использовать новейшие разработки в диагностике, мониторинге и лечении заболеваний органа зрения [8,20,24]. В последнее десятилетие золотым стандартом в обследовании пациентов стала такая методика, как оптическая когерентная томография (ОКТ). ОКТ была разработана в конце 1980-х годов в оптической лаборатории Массачусетского технологического института для попытки измерения корнеальной абляции в режиме реального времени после медицинского вмешательства. Но эксперимент не удался, тогда для методики был задан новый вектор - измерение статической плотности тканей глаза в настоящий момент [6,16]. Первая публикация появилась в 1991 году, где авторы показали томографические изображения, демонстрирующие *in vitro* перипапиллярную зону сетчатки и коронарную артерию. Дальнейшие исследования в этой области повлекли за собой разработку и других методов. Так в 1995 году возник новый неинвазивный метод визуализации сосудов глаза- оптическая когерентная томография с ангиографией (ОКТ-ангиография, ОКТА, ангиоОКТ). Усовершенствованием методики занимались ученые-

офтальмологи, Джеймс Фуджимото, Эрик Свонсоном и Кармен Пулиафито, ранее открывшие ОКТ [2]. В результате сканирования сосудов сетчатки без использования внутривенных контрастных веществ снижаются риски развития осложнений. Время процедуры занимает несколько секунд, не доставляя неудобств пациенту [21,28].

Основы работы методики

Наглядность сетчатки и заднего отрезка глаза обеспечивается низкокогерентными лучами инфракрасного света с длиной волны 830нм. При этом, световая волна делится на два пучка и направляется на разные участки: один — к исследуемым тканям, другой (контрольный) — к имеющемуся зеркалу. Инфракрасный луч поступает в ткани и фокусируется при помощи линзы. Выделяют два основных способа регистрации отраженного света: регистрация интервалов времени (Time Domain-TD) и регистрация частотной области Фурье.

Вторая трансформируется в спектральную область (SD) и селективную область (SS). Определяя границы между разными структурами глаза, берут показатели оптической плотности ткани глаза. TD-ОКТ регистрирует интерференцию опорного и отраженного лучей световой волны. По мере перемещения исследуемой структуры и источника света относительно друг друга регистрируются множество А-сканов. Они соединяются в поперечные двухмерные изображения В-сканы. Скорость сканирования при такой методике около 400 А-сканов в секунду. В SD-ОКТ используется более быстрая немеханическая технология. Методика измеряет длины волн одновременно во всем спектре отраженного сигнала. Это дает возможность сканирования с частотой 18000-70000 сканов в секунду, что позволяет собирать больше данных и отображать большие площади сетчатки[6,7]. При SS-ОКТ источник света поворачивается в стороны длинны волны, а результат фиксируется одним или несколькими датчиками в

интерферограмме по временной функции. Затем данные преобразовываются в А-скан. Такая особенность позволяет с более высокой скоростью сканировать ткани глаза. Так же селективная оптическая когерентная томография менее чувствительна к спаду частоты отражения, что улучшает визуализацию более глубоких структур [6,14]. С ростом скорости сканирования уменьшалось разрешение томографа. Связано это с количеством регистрированного шума. Следовательно, чтоб получить наиболее выгодное соотношение сигнал/шум, нужно уменьшать скорость сканирования. Для подавления спекл-шума и устранения колебания частот от микро движений глаза, были разработаны искусственные подавители шума. Так, чем выше скорость сканирования, тем больше сканов можно получить с точки исследования, а следовательно алгоритм подавления шума будет более точно достраивать изображение [14].

Когда световой луч продвигается к более глубоким слоям глаза, он проходит сквозь поверхностные структуры. Это может вызывать эффект теней, что наблюдается и при ультразвуковом исследовании [3,29]. Измененные лучи сравниваются с первичным спектром, затем подвергаются анализу. Результат дает врачу возможность изучить послойное строение зрительного анализатора. Особое значение приобретает оценка комплекса нервных клеток сетчатки, качественного и количественного состава препапиллярного слоя ганглиозных волокон [30]. Строгая анатомия структуры сетчатки и передача ее ретиноскопической организации с афферентным зрительным путем повышает полезность ОКТ при оценке патологии центральной нервной системы [9,22,27].

Усовершенствование старых протоколов, детальное изучение возможностей технологии позволило открыть новый

метод, такой как оптическая когерентная томография с ангиографией. Для разработки ангио-ОКТ была необходима высокоскоростная технология, основанная на оптической когерентной томографии [15]. Главным в усовершенствовании и развитии методики выступил алгоритм под названием «сплит-спектральная ангиография с декорреляцией амплитуды» (split-spectrum amplitude decorrelation angiography, SS-ADA). Такая система проводит анализ разделения полного спектра оптического источника на несколько частей. Далее отдельно подсчитывается декорреляция для всего диапазона частот спектра и анизотропный анализ декорреляции. Одновременно выполняется ряд сканов общей спектральной ширины, что и предоставляет качественное пространственное разрешение сети сосудов. Данная разработка нашла применение в томографе Avanti RTVue XR (Optovue, США) [1,16].

Возможности ОКТ-визуализация часто используется в нейроофтальмологической практике. Авторы описали ее применение для некоторых наиболее часто встречаемых нейроофтальмологических патологий: демиелинизирующие, воспалительные, ишемические и компрессионные оптические невропатии, друзы диска зрительного нерва, повышение внутричерепного давления. При данных патологиях возможности, которые предоставляет ОКТ-визуализация в отношении диагностики и лечения являются наиболее значимыми. Тем не менее использование алгоритмов компьютера всегда должно проверяться на предмет возможных неточностей или артефактов [14,27].

Анализ зарубежной литературы провел доктор медицинских наук Чен, Джон Дж.. Автор проанализировал материалы статей по нейроофтальмологии, с использованием метода ОКТ. Таким образом был выявлен список патологий, где методика проявила себя в лучших

качествах для визуализации структур глаза. Речь идет о дифференциальной диагностике оптической невропатии, неврите зрительного нерва, глаукоматозных поражениях нерва, уточнении локализации поражений вдоль зрительного пути, транссинаптической ретроградной дегенерации и других патологиях. Хотя ОКТ метод имеет множество плюсов, не стоит забывать о правильной интерпретации результатов сканирования, а так же, о том, что существуют некоторые различия в аппаратах- ОКТ разных производителей [19].

Подтверждает важность роли ОКТ в выявлении глаукомы группа авторов из Нью-Йоркского университета. Автоматическое считывание изменений слоев сетчатки позволило провести объективный количественный анализ с оценкой макулы, перипапиллярной области и диска зрительного нерва. Истончение нервных волокон сетчатки в области решетчатой пластинки является одним из первых признаков глаукомы, когда еще нет изменений полей зрения. Следовательно это может стать основным показателем в диагностике глаукомы [23].

Метастатические опухоли хороидеи среди остальных опухолей глаза встречаются наиболее часто. Существуют данные об использовании метода оптической когерентной томографии, как основного и наиболее доступного при данной патологии. На В-скане ОКТ раковое поражение проявляется в виде проминирующего или стелющегося гипорефлективного образования хороидеи. Особенностью является бугристость среза хороидеи [5].

Возможности ОКТ ангиографии В диссертационной работе Кабановой Е.А. было выяснено значение ОКТ в ангио режиме для диагностики пациентов с друзами диска зрительного нерва. Были сделаны выводы о том, что оптическая когерентная томография с функцией ангиографии дает

возможность высокоточной оценки морфометрических параметров диска зрительного нерва, нейроархитектоники и ангиоархитектоники макулярной области, слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с друзами диска зрительного нерва любого расположения. Это имеет большое значение для прогноза изменений зрительных функций и выбора тактики дальнейшего лечения пациента. Данный метод диагностики так же позволяет очень точно различить такие патологии, как: глубокие друзы диска зрительного нерва и застойный диск зрительного нерва [11].

Метод ОКТА используют так же в практике диагностики гемодинамики зрительного нерва и сетчатки у пациентов с глаукомой при сахарном диабете. Авторы провели обследование 104 пациентов (156 глаз), которым был выставлен диагноз «первичная открытоугольная глаукома» (ПОУГ). Они были разделены на 4 группы в зависимости от стадии заболевания и наличия сахарного диабета (СД) II типа: 1-я группа — 47 глаз (26 пациентов) с ПОУГ I стадии и СД; 2-я группа — 36 глаз (24 пациента) с ПОУГ I стадии; 3-я группа — 36 глаз (28 пациентов) с ПОУГ III стадии и СД; 4-я группа — 37 глаз (26 пациентов) с ПОУГ III стадии. ОКТ-А проводили на аппарате Cirrus 5000 Angioplex. После проведения анализа данных функциональных, структурных и сосудистых изменений между группами пациентов с ПОУГ I -III стадий на фоне заболевания СД и без него авторы отметили характерные особенности снижения перфузии сетчатки и зрительного нерва у пациентов на фоне сахарного диабета. Несмотря на то, что патологии имеют разный патогенез и этиологию, при сочетании их, прогноз для пациентов ухудшается. Нейродегенеративные изменения приводят к ускоренному снижению, а в дальнейшем и к полной утрате зрительных функций [10].

Проведено перекрестное исследование 108 пациентов с сахарным диабетом 2

типа с диабетической ретинопатией и здоровой контроль-группой. Было выяснено, что с помощью метода оптической когерентной томографии возможно обнаружить утолщение перипапиллярной сосудистой сети до появления нарушений со стороны зрительного нерва на ранних стадиях ДР. Снижение перфузии сосудов диска зрительного нерва при СД 2 так же может свидетельствовать о начальных этапах формирования ДР [25].

Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация имеет большое значения в аспекте снижения зрения у лиц пожилого возраста. Целью исследования стало определение информативности ОКТА при формирующейся хороидальной неоваскуляризации при отслойки пигментного эпителия. В результате были выявлены значительные затруднения визуализации сосудов сетчатки при увеличении отслойки пигментного эпителия (более 300мкм). Связывают это с серозным компонентом, который ослабляет проходящий сигнал. Так же сделан вывод, что при длительной антиангиогенной терапии под пигментным эпителием скапливаются различные воспалительные компоненты. Это приводит к формированию «многослойной ОПЭ», но данный феномен не вызывает затруднений для ОКТА в визуализации сосудов [13].

Коллектив авторов из Иркутска провели исследования на группе пациентов с окклюзией вен сетчатки глаза. Для лечения они применяли интравитриальные инъекции ингибитора ангиогенеза, а эффективность проверяли с помощью ОКТ-ангиографии на спектральном томографе RTVue XR Avanti (Optovue). В результате наблюдений был сделан вывод, об эффективности данного препарата, а так же достаточной информативности ОКТ-ангио. С помощью методики можно изучить капиллярный кровоток и детально рассчитать перфузионные параметры, что

позволяет сделать прогнозы для пациентов, проходящих лечение по поводу окклюзии вен сетчатки [17].

ОКТА метод помогает определить перфузию сосудов глазного дна у пациентов с окклюзией вен сетчатки. После обследования группы пациентов с уже имеющейся окклюзией вен сетчатки, была выявлена прямая зависимость остроты зрения от степени перфузии сосудов желтого пятна. Пациенты с ишемической и неишемической окклюзией показали незначительные различия. Наименьшую степень перфузии показали пациенты с ишемической болезнью сердца. У пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки отмечалась гиперперфузия всех слоев венозных сплетений сетчатки, а при окклюзии ветвей вены сетчатки в основном только глубоких ветвей [4].

Данные ОКТ-ангио так же помогают доказать эффективность антиангиогенной терапии при окклюзии вен сетчатки. В исследование было включено 124 пациента в стадию острого тромбоза с ишемическим вариантом. При обследовании, наряду с другими рутинными методами, была проведена оптическая когерентная томография в ангио режиме. При поступлении у всех пациентов отмечался макулярный отек, зоны неперфузии сетчатки, снижение плотности капиллярной сети. После проведенного анализа данных сделан вывод, что у пациентов, получающих антиангиогенную терапию-анти VEGF совместно со стандартом лечения, значительно снизились показатели отека сетчатки, по сравнению с контроль-группой. Так же стабилизировались показатели гемодинамики глаза и цитокинового баланса в слезной жидкости [12].

Описан случай наблюдения пациента с лучевой ретинопатией, которая стала результатом брахитерапии по поводу увеальной меланомы. В течении четырех лет после проведения брахитерапии помимо других методов визуализации

для наблюдения пациента использовалась оптическая когерентная томография с ангио режимом. При сопоставлении картин глазного дна с момента начала наблюдения и до настоящего времени был сделан вывод, что произошла очаговая потеря капилляров, увеличение макулярной аваскулярной зоны и новообразование сосудов. Несмотря на снижение симптоматики, указанные изменения прогрессировали. Так же скорость снижения плотности сосудов прямо зависела от увеличения дозы облучения. ОКТА может помочь выявить терапевтические окна для снижения прогрессирования потери зрения [18]. ОКТА стал основным методом диагностики для ретроспективного перекрестного исследования, где была взята группа людей с карциномой носоглотки и контроль-группа без патологий со стороны органа зрения того же возраста. При анализе данных выявлено значительное снижение плотности сосудов парафовеального и перифовеального полей, толщина субфовеальной хороидеи так же снижена у пациентов с патологией. Авторы делают выводы, что внедрение ОКТА в повседневную практику поможет пациентам предотвратить развитие заболевания на доклиническом этапе [26].

Заключение

Оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография с функцией ангиографии передовые методы визуализации в настоящее время. При изучении технологий ОКТ были созданы несколько модификаций метода. TD-, SD-, SS-ОКТ имеют различие в скорости регистрации снимков. Технология ОКТ получила широкое распространение среди нейроофтальмологов при изучении следующих проблем:

демиелинизирующие, воспалительные, ишемические и компрессионные оптические невропатии, друзы диска зрительного нерва, повышение внутричерепного давления, неврит зрительного нерва, глаукоматозное поражение нерва, метастатические опухоли хороидеи. В то время, как ангио-ОКТ используется при таких заболеваниях, как друзы зрительного нерва, глаукомная оптиконейропатия, диабетическая ретинопатия, неоваскулярные дегенерации, окклюзия ретинальных вен, некоторые опухолевидные образования. Внедрение этих методик дает врачу-офтальмологу возможность быстрой и неинвазивной оценки комплекса нервных клеток заднего отдела глаза, качественный и количественный состав препапиллярного слоя ганглиозных волокон, показывает плотность сети капилляров и площадь неперфузируемых зон сетчатки. Важным положительным моментом ангио-ОКТ в сравнении с уже традиционной оптической когерентной томографии является возможность показать послойное строение диска зрительного нерва, а так же всех отделов сосудистой системы глаза. Необходимо использовать методики в повседневной практике для распознавания заболеваний до возникновения клинических проявлений, а так же при наблюдении за прогрессированием уже проявившихся патологий. Специалисту при анализе результатов стоит обратить внимание на патологии, которые препятствуют ходу лучей томографа, например: высокая степень отслойки пигментного эпителия. Так же возможна неправильная интерпретация результатов исследования, сбой в работе аппарата, нахождение артефактов, которые могут дать неверное представление об изучаемой структуре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aleksandrov A.A., Aznabaev B.M., Muhamadeev T.R., Zagidullina A.SH., Dibaev T.I. OCT angiography: quantitative and qualitative

assessment of the microvascular bed of the posterior segment of the eye. Kataral'naya i refrakcionnaya hirurgiya 2015;15(3):4-8. Russian (Александров

- А.А., Азнабаев Б.М., Мухамадеев Т.Р., Загидуллина А.Ш., Дибаяв Т.И. ОКТ-ангиография: количественная и качественная оценка микрососудистого русла заднего сегмента глаза. Катаральная и рефракционная хирургия 2015;15(3):4-8).
2. Anikina M.A., Matnenko T.YU., Lebedev O.I. Optical coherence tomography-angiography: a promising method in ophthalmological diagnostics. PM 2018;(3):7-9 PM 2018;(3):7-9. Russian (Аникина М.А., Матненко Т.Ю., Лебедев О.И. Оптическая когерентная томография-ангиография: перспективный метод в офтальмологической диагностике. ПМ 2018;(3):7-9).
3. Avetisov S.E., Kac M.V. The use of optical coherence tomography in the diagnosis of retinal diseases. Universum: medicina i farmakologiya 2017;(4):38. Russian (Аветисов С.Э., Кац М.В. Использование оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний сетчатки. Universum: медицина и фармакология 2017;(4):38).
4. Budzinskaya MV, Shelankova AV, Mikhaylova MA, Plyukhova AA, Nuriyeva NM, Fomin AV. Izmeneniya tsentral'noi zony glaznogo dna pri retinal'nykh venoznykh okklyuziyakh po dannym opticheskoi kogerentnoi tomografii-angiografii. Vestn Oftalmol 2016;132(5):15-22. doi: 10.17116/oftalma2016132515-22. PMID: 27911421. Russian (Будзинская М.В., Шельковка А.В., Михайлова М.А., Плехова А.А., Нюриева Н.М., Фомин А.В. Измерения центральной зоны глазного дна при ретинальных венозных окклюзиях по данным оптической когерентной томографии-ангиографии. Vestn oftalmol 2016;132(5):15-22. doi:10.17116/oftalma2016132515-22. PMID: 27911421).
5. Butenko E. I. Metastaticheskie opuholi horoidei. V kn.: Eliseevoj N.M. Serovoj N.K., redaktory. Optical coherence tomography in neuro-ophthalmology. Pero. M.;2022:112-115. Russian (Бутенко Е. И. Метастатические опухоли хороидеи. В кн.: Елисеевой Н.М. Серовой Н.К., редакторы. Оптическая когерентная томография в нейроофтальмологии. Перо. М.;2022:112-115).
6. Daker Dzh.S., Vekhid N.K., Goldman D.R. Optical coherence tomography of the retina. Dzh.S.Daker, N.K.Vekhid, D.R.Goldman, redaktory; per. s angl. pod red. A.N.Amirova. MEDpress-inform. M.2021;3:192. Russian (Дакер Дж.С., Вэхид Н.К., Голдман Д.Р. Оптическая когерентная томография сетчатки. Дж.С.Дакер, Н.К.Вэхид, Д.Р.Голдман, редакторы; пер. с англ. под ред. А.Н.Амирова. МЕДпресс-информ. М.2021;3:192).
7. Doga A.V., Kachalina G.F., Klepinina O.B. Spectral optical coherence tomography with improved image depth module. V kn.: Doga A.V., Kachalinoj G.F., Klepininoj O.B., redaktory. Central serous chorioretinopathy: modern aspects of diagnosis and treatment. Oftal'mologiya. M.; 2017:49-58. Russian (Дога А.В., Качалина Г.Ф., Клепинина О.Б. Спектральная оптическая когерентная томография с модулем улучшенной глубины изображения. В кн.: Дога А.В., Качалиной Г.Ф., Клепининой О.Б., редакторы. Центральная серозная хориоретинопатия: современные аспекты диагностики и лечения. Офтальмология. М.;2017:49-58).
8. Drozdova E.A., P'inskaya E.V. Diagnostic possibilities of examination of the membranes of the eyeball in uveitis. Medicinskij vestnik Bashkortostana 2018;1(73):51-53. Russian (Дроздова Е.А., Ильинская Е.В. Диагностические возможности исследования оболочек глазного яблока при увеитах. Медицинский вестник Башкортостана 2018;1(73):51-53).
9. Eliseeva N.M. Optical coherence tomography in case of damage to the visual pathway. V kn.: Eliseevoj N.M. Serovoj N.K., redaktory. Opticheskaya kogerentnaya tomografiya v nejrooftal'mologii. Pero. M.;2022:6-20. Russian (Елисеева Н.М. Оптическая когерентная томография при поражении зрительного пути. В кн.: Елисеевой Н.М. Серовой Н.К., редакторы. Оптическая когерентная томография в нейроофтальмологии. Перо. М.;2022:6-20).
10. Fursova A.ZH., Gamza YU.A., Tarasov M.S., Vasil'eva M.A., Derbeneva A.S. Comparative study of structural and microcirculatory parameters in patients with primary open-angle glaucoma and diabetes mellitus. Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal 2020;13(3):42-50. doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-42-50. Russian (Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Тарасов М.С., Васильева М.А., Дербенева А.С. Сравнительное исследование структурных и микроциркуляторных параметров у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом. Российский офтальмологический журнал 2020;13(3):42-50. doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-42-50).
11. Kabanova E.A. Diagnostic capabilities of optical coherence tomography and optical coherence tomography with angiography function in patients with optic nerve druses: dis. E.A. Kabanova 14.01.07;M.;2020:101-111. Russian (Кабанова Е.А. Диагностические возможности оптической когерентной томографии и оптической когерентной томографии с функцией ангиографии у пациентов с друзами зрительного нерва: дис. Е.А. Кабанова 14.01.07;М.;2020:101-111).
12. Mihajlichenko Vyacheslav YUr'evich, Ivashchenko A.S., Samarin S.A., Volik S.A. Pathophysiological substantiation of the effectiveness of antiangiogenic therapy for retinal vein occlusion according to coherent tomography of the eye. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik 2018;2:108-110. Russian (Михайличенко Вячеслав Юрьевич, Иващенко А.С., Самарин С.А., Волик С.А. Патологическое обоснование эффективности антиангиогенной терапии при окклюзии вен сетчатки по данным когерентной

- томографии глаза. Кубанский научный медицинский вестник 2018;2:108-110).
13. Nerov V.V., Ryabina M.V., Sarygina A.P. The informative value of optical coherence tomography-angiography (OCTA) in the diagnosis of type I choroidal neovascularization in combination with pigment epithelial detachment. *Rossiiskij oftal'mologicheskij zhurnal* 2021; 14 (1): 42-6. doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-42-46
- Russian (Нероев В.В., Рябина М.В., Сарыгина А.П. Информативность оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТА) в диагностике хориоидальной неоваскуляризации I типа в сочетании с отслойкой пигментного эпителия. *Российский офтальмологический журнал* 2021;14(1):42-6 doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-42-46).
14. Semenova N.S., Larichev A.V., Akopyan V.S. «Swept source» – optical coherence tomography: technology overview. *Vestnik oftal'mologii* 2020;1:111-116. doi.org/10.17116/oftalma202013601111. Russian (Семенова Н.С., Ларичев А.В., Акопьян В.С. «Swept source» – оптическая когерентная томография: обзор технологии. *Вестник офтальмологии* 2020;1:111-116. doi.org/10.17116/oftalma202013601111).
15. Stoiukhina AS, Budzinskaia MV, Stoyukhin SG, Aslamazova AE. Optical coherence tomography angiography in ophthalmic oncology. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(1):104-111. doi.org/10.17116/oftalma2019135011104. Russian (Стоюхина А.С., Будзинская М.В., Стоюхин С.Г., Асламазова А.Э. Оптическая когерентная томография-ангиография в офтальмоонкологии. *Вестник офтальмологии* 2019;135(1):104-111. doi.org/10.17116/oftalma2019135011104).
16. Zaharova M.A., Kuroedov A.V. Optical coherence tomography: a technology that has become a reality. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya* 2015; 4: 204–211. Russian (Захарова М.А., Куроедов А.В. Оптическая когерентная томография: технология, ставшая реальностью. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2015;4:204–211).
17. Zlobin I.V., YUr'eva T.N., SHCHuko A.G. OCT-angiographic markers of macular ischemia in patients with retinal vein occlusion. *PM* 2018;3(114):82-85. Russian (Злобин И.В., Юрьева Т.Н., Щуко А.Г. ОКТ-ангиографические маркеры макулярной ишемии у пациентов с окклюзией вен сетчатки. *ПМ* 2018;3(114):82-85).
18. Binkley EM, Tamplin MR, Vitale AN, Boldt HC, Kardon RH, Grumbach IM. Longitudinal optical coherence tomography angiography (OCT-A) in a patient with radiation retinopathy following plaque brachytherapy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Mar 25;26:101508. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101508. PMID: 35392251; PMCID: PMC8980489.
19. Chen, John J. Optical Coherence Tomography and Neuro-Ophthalmology. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2018;38(1):5-8. doi: 10.1097/WNO.0000000000000505
20. Chua S. High-Definition Optical Coherence Tomography for the Study of Evolution of a Disease. *Dermatology Bulletin* 2015;26(1):2–3.
21. Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Optical Coherence Tomography Angiography in Healthy Subjects. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:37-44. doi: 10.1159/000442775. PMID: 27023473.
22. Garcia T, Tourbah A, Setrouk É, Ducasse A, Arndt C. Optical coherence tomography in neuro ophthalmology. *Français d'Ophthalmologie* 2012;35(6):454-466
23. Geevarghese A, Wollstein G, Ishikawa H, Schuman JS. Optical Coherence Tomography and Glaucoma. *Annu Rev Vis Sci* 2021;15(7):693-726. doi: 10.1146/annurev-vision-100419-111350.
24. Karnowski K, Ajduk A, Wieloch B, Tamborski S, Krawiec K, Wojtkowski M, Szkulmowski M. Optical coherence microscopy as a novel, non-invasive method for the 4D live imaging of early mammalian embryos. *Scientific Reports* 2017;7(1):4165. Bibcode:2017NatSR...7.4165K. doi:10.1038/s41598-017-04220-8. PMC 5482811. PMID 28646146
25. Li Z, Wen X, Zeng P, Liao Y, Fan S, Zhang Y, Li Y, Xiao J, Lan Y. Do microvascular changes occur preceding neural impairment in early-stage diabetic retinopathy? Evidence based on the optic nerve head using optical coherence tomography angiography. *Acta Diabetol* 2019; 56(5):531-539. doi: 10.1007/s00592-019-01288-8. PMID: 30656435
26. Li Z, Zhan Z, Xiao J, Lan Y. Radiation-Induced Optical Coherence Tomography Angiography Retinal Alterations in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma. *Front Med (Lausanne)* 2021;3(7):630880. doi: 10.3389/fmed.2020.630880. PMID: 33614678; PMCID: PMC7886685.
27. Minakaran N, de Carvalho ER, Petzold A, Wong SH. Optical coherence tomography (OCT) in neuro-ophthalmology. *Eye (Lond)* 2021;35(1):17-32. doi: 10.1038/s41433-020-01288-x. PMID: 33239763; PMCID: PMC7852683
28. Protsyk O, Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R. Current limitations and future of optical coherence tomography angiography. *Arch Soc Esp Ophthalmol (Engl Ed)*. 2022 Aug;97(8):421-423. doi: 10.1016/j.oftale.2022.03.012. PMID: 35624061.
29. Sittel C. Optische Kohärenztomographie [Optical coherence tomography]. *HNO*. 2007 Jun;55(6):435-6. German. doi: 10.1007/s00106-007-1572-2. PMID: 17486305.
30. Staurengi G., Sadda S., Chakravarthy U., Spaide R.F. International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN-OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN-OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1572-1578. doi:10.1016/j.ophtha.2014.02.023

СОЗНАНИЕ И ЕГО ПРОТИВОРЕЧИЯ

Добровольская Т.В.

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

Автор, ответственный за переписку:

Добровольская Татьяна Вячеславовна, кандидат философских наук, доцент, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, tanyushavd@mail.ru

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-95-101

Вопрос о природе сознания является одним из ключевых в философии. Однако в последнее время повышенный исследовательский интерес к феномену сознания наблюдается не только в философии, но и в других дисциплинах. Было разработано много оригинальных теорий сознания, тем не менее до сих пор, в научной среде (особенно среди естественников), доминирующей остаётся лишь одна позиция. А именно та, согласно которой сознание производно от активности мозга. Основанием такой идеи является, в первую очередь, здравый смысл и, во вторую, клинико-неврологические свидетельства, полученные учёными на рубеже XX и XXI веков. И всё же несмотря на богатство медицинских данных и информации о различных психических феноменах, вопрос о природе сознания стоит с прежней остротой. Вероятно, это говорит о том, что проблема сознания обусловлена не нашим незнанием каких-либо фактов, а неясностью самого понятия сознания. Здесь мы имеем дело не с эмпирией, а с концептуальным вопросом о том, какого рода сущность мыслится в данном понятии. Когда мы задаём вопрос «что такое сознание?», о чём мы спрашиваем?

Ключевые слова: природа сознания, сознание и мозг, психофизическая проблема, лёгкая проблема сознания, трудная проблема сознания, онтология.

CONSCIOUSNESS AND ITS CONTRADICTIONS

Dobrovolskaya T.V.

Omsk State Medical University

The question about the nature of consciousness is one of the key questions in philosophy. Recently, however, increased research interest in the phenomenon of consciousness has been observed not only in philosophy, but also in other disciplines. Many original theories of consciousness have been developed, nevertheless, until now, in the scientific environment (especially among naturalists), only one position remains dominant. Namely, the one according to which consciousness is derived from brain activity. The basis for this idea is, first of all, common sense and, secondly, clinical and neurological evidence obtained by scientists at the turn of the XX and XXI centuries. Yet, despite the wealth of medical data and information about various psychic phenomena, the question about the nature of consciousness remains as acute as ever. Probably, this indicates that the problem of consciousness is caused not by our ignorance of any facts, but by the vagueness of the very concept of consciousness. Here we are dealing not with empiricism, but with the conceptual

question of what kind of essence is conceived in this concept. When we ask the question "what is consciousness?", what are we asking?

Keywords: nature of consciousness, consciousness and brain, psychophysical problem, easy problem of consciousness, difficult problem of consciousness, ontology.

Сознание – наиболее привычный, но и наиболее таинственный феномен в мире. Это «нечто» такое, что находится перед каждым из нас в этот самый момент, но чего мы не ищем или не замечаем, как такового, до тех пор, пока не задумываемся о нём. Что такое сознание? Почему оно существует? Что оно делает? Как оно работает? Каков его онтологический статус?

Это самый интенсивный и самый близкий нам феномен: нет ничего реальнее его. Его приватность очевидна. И вместе с тем, в процессе исследования, размышления о природе сознания, сталкиваешься с его эфемерностью: довольно сложно и проблематично, говоря о сознании, указать, о чём, собственно, идёт речь. Оно не уловимо и тем парадоксально. По отношению к сознанию во многом справедливо то, что Августин говорил в своей «Исповеди» о времени: нам кажется, что мы его вполне хорошо понимаем, до тех пор, пока нас не спрашивают о нём, и именно тогда мы оказываемся в замешательстве. Мы знаем сознание гораздо ближе, чем всё остальное, но мы понимаем всё остальное гораздо лучше, чем сознание.

Размышления о природе чего бы то ни было, предполагают наличие достаточно чёткого определения предмета. К сожалению, философия и наука не могут похвастаться тем, что они за тысячи лет своего существования и развития пришли к сколько-нибудь однозначному определению сознания. Поскольку оно похоже на эластичную, бесконечно податливую и прозрачную «среду», которая мгновенно и без видимого остатка принимает форму любой «руки», пытающейся её «ухватить». При таком положении дел, сказать о сознании можно лишь одно – ключевым для этого феномена является *опыт*. Точнее – *субъективное качество опыта*. Это качество обозначается в философской

литературе разными, но близкими по значению терминами: «субъективная реальность» (чаще используется в русской философской традиции), «ментальное», «феноменальное», «квалиа» (используется англоязычными мыслителями). Субъективное качество опыта представляет собой осознаваемые психические состояния индивида, удостоверяющие для него факт его существования. Оно охватывает как отдельные явления и их виды (ощущения, восприятия, чувства, мысли, намерения, желания, волевые усилия и т.д.), так и целостное персональное образование, объединяемое нашим Я.

Субъективное качество опыта – это, пожалуй, единственное разъяснение (но ни в кой мере не дефиниция сознания), которое можно в данном случае дать. Попытка определить сознательный опыт через более элементарные понятия не ведёт ни к каким результатам. С тем же успехом можно было бы попробовать определить материю, время или пространство в терминах чего-то более фундаментального. Один из современных философов сознания (Джон Сёрл) справедливо подмечает, что дефиниция сознания не возможна ни в терминах необходимых и достаточных условий, ни с помощью родовидовых различий. Ситуация выглядит так, что при всей своей очевидности, сознание, упорно сопротивляется любым концептуализациям. Оно значительно охотнее само выступает в роли объяснительного принципа, даже источника, например мыслительных процессов, чем в роли предмета исследования. Оно будто говорит нам, что сознание поддаётся, если поддаётся (?), изучению только сознания же. Тем не менее попытки познать, определить, выяснить природу сознания не прекращаются. Диапазон таких усилий и мест, где ищется сознание, необычайно

широк: от абстрактно-философских исканий до конкретно-научных исследований (в психологии, когнитивистике, семиотике, лингвистике, кибернетике, информатике, медицине, физике и других).

На первый взгляд, вопрос о сознании кажется не таким уж и трудным. В самом деле: нужно лишь соотнести наши знания о мышлении и чувствах (ментальных процессах), со знаниями о строении мозга и физико-химических процессах в нём, и мы с очевидностью придём к выводу: сознание продуцируется мозгом, то есть физические процессы являются причиной для появления ментальных. Этот вывод нам подсказывает и здравый смысл. В связи с этим не удивительно, что подобное представление является достаточно распространённым среди естествоиспытателей – нейрофизиологов, психофизиологов, нейробиологов и других. Её истоки восходят к хорошо известной идее, выдвинутой одним из пионеров экспериментальной психологии В. Вундом, согласно которой каждое психическое явление имеет своё физиологическое измерение. Нельзя отрицать эвристичности данной идеи, поскольку, опираясь на неё было получено достаточное количество медицинских свидетельств, указывающих на наличие корреляции между состояниями мозга и состояниями сознания. Вот лишь некоторые из них.

Знание о наличии собственного Я – одно из основных содержаний сознания. Элементом этого «знающего о себе» сознания является перцептивное самораспознавание себя – когнитивная информация о том, что её носитель есть живое существо, обособленное от внешнего мира, – автономная, отдельная от окружающей среды «самость». Иначе говоря, информация о границах своего телесного Я, его положения в пространстве (образ тела).

В мозге за нашу ориентацию в физическом пространстве отвечает

задняя верхняя теменная доля (для простоты назовём этот участок головного мозга зоной ориентации). Она оценивает, что находится выше и что ниже, помогает нам судить об углах, расстояниях и глубине (проприоцепция) и потому безопасно передвигаться в окружающем мире. Для выполнения указанных функций эта зона должна иметь чёткий образ физических границ человека. Обеспечивается это сведениями, поступающими, от сенсорных систем со всего тела. В обычном состоянии сознания зона ориентации высоко активна. Но при вхождении в изменённое состояние сознания (например, в процессе глубокой медитации) и переживании в этот момент своей телесной безграничности и слияния с Высшим началом, отмечается резкое снижение активности данной зоны [1]. Она как будто на время «слепнет», лишается той информации, которая ей нужна для нормальной работы.

В случае поражения зоны ориентации человек не может найти своё место в пространстве ни физически, ни психически и, например, простое действие – подойти и устроиться на диване, становится для него невозможно трудной задачей. Оливер Сакс – известный британский невролог и нейропсихолог, описывая свою практику, вспоминает, что, когда он просил своих пациентов с поражённой зоной ориентации подвигать ногами, слышал в ответ: «Сейчас, док, дайте только их отыскать».

Говоря о данном заболевании, О. Сакс приводит воспоминания одного врача и пациента, страдающего этим расстройством: «к ужасу своему, я обнаружил, что временами гораздо слабее прежнего осознавал себя и своё существование. Это переживание было так ново и так незнакомо, что до крайности изумляло меня. Мне беспрестанно хотелось осведомиться у окружающих, по-прежнему ли я Джордж Дедлоу или нет, но предвидя, сколь

нелепыми показались бы им такие расспросы, я удерживался от них, ещё решительнее вознамериваясь отдать себе точный отчёт в своих ощущениях. Временами убеждение в том, что я не вполне я, достигало во мне силы болезненной и угрожающей. Думается, лучше всего описать это как изъясн ощущения личной особенности и самоосознания» [2].

Другой случай, описанный О. Саксом: пациентка, жизнерадостная женщина девяносто лет от роду, страдала церебральным сифилисом. Спирохеты, раздражая её палеокортекс (древние отделы коры головного мозга), вызывали интенсивное чувство эйфории и жизнерадостности, а также невероятный приток жизненных сил. По её собственным словам, она никогда до заболевания не была столь счастлива, и на протяжении нескольких десятков лет не ощущала себя такой живой и весёлой. Подобные примеры вселяют уверенность в учёных-естественников, что предположение (а это до сих пор является всего лишь предположением!) о порождении сознания его нервным субстратом, верно. Однако, в действительности, такие факты ничего не проясняют, а даже запутывают дело. И вот почему.

Есть ряд медицинских исследований, которые ставят идею производности сознания от мозга под вопрос. Например, изучение некоторых пациентов с повреждённой зрительной корой, выявило, что они способны реагировать на предметы, которые «не видят». Несмотря на свидетельства «о полной темноте», они, к примеру, с вероятностью 99 % могут указать рукой на небольшой фонарик, светящий в их сторону, и даже поймать брошенный им предмет. Правда, только в тех случаях, когда врач настаивает на том, чтобы они сделали попытку. Ведь пациенты убеждены, что абсолютно ничего не видят и возможность угадать – простая случайность. Феномен «слепого зрения» – способность неосознанно

воспринимать местоположение предмета, его форму, направление движения, убеждает нас в возможности восприятия и обработки стимулов без участия сознания. Но он же острее ставит вопрос: зачем тогда вообще требуется сознание? И каковы его эволюционные функции, если организм может управляться в «полной темноте»? И это не единственный провокационный феномен в медицинской практике. Описать их все в рамках статьи не представляется возможным.

Более того, следует иметь в виду, что естественное объяснение факта соответствия мозговых и ментальных процессов, является своего рода всего лишь консенсусом. Но консенсус, как сказали бы логики, – это весьма «слабый» доказательный тезис. Сами нейрофизиологи указывают, что определить конкретные мозговые корреляты и причины тех или иных состояний сознания крайне затруднительно. То есть невозможно дать чёткого и внятного ответа на вопросы: как мозг порождает сознание и почему он его порождает? Даже если допустить, что когда-либо в обозримом будущем станет возможным установить какие нейронные процессы соотносены с конкретными ментальными состояниями, это не снимет проблему. Так как надо будет ещё понять, почему эти процессы вызывают именно такие состояния и возможно ли, что их будет вызывать что-то другое и, наконец, почему вообще ментальные состояния существуют в привязке к нейронным процессам?

Тогда как же так получается, что нам совершенно неизвестны корреляты или причины конкретных состояний сознания, но при этом мы совершенно уверены, что мозг является источником их порождения? Что стоит за этой уверенностью? Очевидно, – только голый факт, что изменения, происходящие в мозге, как правило, сопровождаются сменой ментальных состояний. Но не сложно показать, что

этот факт совершенно недостаточен для подобных утверждений. Ведь он может быть согласован и с другими гипотезами, например, что мозг не столько создаёт или «вызывает» сознание, сколько «собирает» и фокусирует его.

Выходит, когда мы пытаемся уточнить внешне безобидное утверждение о зависимости сознания от мозга, мы очень быстро обнаруживаем, что оказываемся в тупике. Более того, возникает чувство, что, куда бы мы не шли, тупик неизбежен. Значит, проблема сознания не только не проста, здесь нечто большее: она прямым образом ведёт к парадоксам.

В частности, мозг – это физический объект, и у него есть обычные для физических вещей свойства: масса, объём, плотность, температура. Все эти качества можно описать с помощью физических теорий. А вот как объяснить из физической теории сознание? Мысли и ощущения, очевидно, существуют, но их невозможно так просто свести к физическому. Сознание представляет собой какой-то отдельный, отличный от физического феномен, со своими особыми свойствами (интенциональностью, субъективностью, целеполаганием). Но как физические процессы способны породить нечто столь отличное? Этот вопрос вызывает глубочайшее замешательство. Связано это с тем, что простая логика требует от нас признать – переход от физической причины к нефизическому следствию (и наоборот) представляет собой проблему – или весь ряд должен быть физическим, или весь он должен быть нефизическим. Только так мы можем мыслить мир непротиворечиво.

И здесь загадка отношения сознания и мозга превращается в проблему: 1) свойства мозга и сознания принципиально отличаются; 2) сознание каузально эффективно, т.е. может влиять на поведение человека, в том числе на мозг и наоборот; 3) физический мир каузально замкнут. «Каузальная замкнутость» означает, что поток причин и следствий, во-первых, должен быть

непрерывен, а во-вторых, должен быть однородным. Иными словами, физическое следствие должно иметь позади себя физическую причину, а физическая причина должна вызывать к жизни физическое следствие. Все эти три утверждения кажутся правильными. Но принять можно только любые два. Вместе эти высказывания никак не согласуются.

Отметим, что такой способ постановки вопроса о сознании известен под названием психофизической проблемы или, пользуясь терминологией англоязычной философии (где она последние десятилетия обсуждается более всего) mind-body problem.

Таким образом, для решения психофизической проблемы необходимо говорить не о наблюдаемых фактах, а о сущностном отношении ментального (сознания) и физического. Но тогда следует прояснить, что именно скрывается за этими понятиями. Определить их онтологический статус. И именно в этой плоскости и лежит основная проблема, связанная с феноменом сознания (а не в плоскости психофизики, как могло показаться в начале).

Австралийский философ Дэвид Чалмерс полагает, что, говоря о проблеме сознания, следует выделять два уровня её сложности: проблемы лёгкие и проблему трудную [3].

Лёгкие проблемы (не являющимися лёгкими в прямом смысле этого слова) – это вопросы о том, как функционирует внимание и память, как происходит распознавание и категоризация внешних стимулов, в чём заключается способность давать отчёт о своих внутренних состояниях и способность контролировать собственное поведение, в чём разница между сном и бодрствованием и другие. Для того чтобы объяснить указанные феномены, необходимо «всего лишь» узнать специфику, выполняемых ими функций, а затем определить какие механизмы в работе мозга ответственны за

реализацию данных функций. В связи с этим лёгкие проблемы имеют непосредственное отношение к решению психофизической проблемы. В сущности, в лёгких проблемах мы имеем дело так сказать с «сознанием о».

Лёгкие проблемы хотя и требуют проведения точных экспериментов, применения чрезвычайно сложных математических расчетов и т.д., тем не менее, могут быть разрешены с использованием того же арсенала естественных наук, который успешно применяется для решения не менее сложных задач расшифровки генома, проектирования космических ракет, создания квантового компьютера и прочее.

Трудная проблема сознания – это тот его аспект, который и делает сознание непохожим на все остальные феномены физического мира. Это так сказать «сознание о «сознании о». О нём мы говорили в самом начале статьи – это то самое *субъективное качество опыта*, которое мы всегда и с легкостью можем получить как сознательные чувствующие существа, и которое наука в её нынешнем состоянии, по-видимому, ухватить не способна. Обобщая, можно сказать, что легкие проблемы сознания отвечают на вопрос «как работает сознание?», тогда как решение трудной проблемы предполагает уточнение онтологического статуса сознания, т.е. ответа на вопрос «что это вообще такое?».

Трудная проблема касается описания того, как мы внутренне ощущаем (а точнее переживаем в экзистенциальном смысле) цвета и звуки, как мы испытываем боль и наслаждение. При восприятии, мышлении, действии запускается множество причинно-следственных и информационных процессов, но обычно они не протекают в темноте. Тут есть и какой-то внутренний аспект; что-то, выражающее то, каково это – быть сознательным агентом [3]. Этот внутренний аспект и есть сознательный опыт. Сознательный опыт

варьируется от ярких визуальных ощущений цветов до чувства едва уловимых ароматов; от резких болей до ускользающих мыслей; от банального зуда до глубинного экзистенциального ужаса; от специфического вкуса шоколадной конфеты до опыта самости. Всем этим вещам присущи особые *переживаемые* в опыте качества.

Если воспользоваться выражением Томаса Нагеля – каково это быть летучей мышью? То мы можем сказать, что некое существо сознательно тогда, когда есть *нечто*, выражающее то, *каково это* – быть этим существом.

Говоря о субъективном качестве опыта, следует объяснить, по меньшей мере, две главные вещи. Первой и наиболее важной из них является само существование сознания. Почему вообще должен существовать сознательный опыт? Глядя объективно (а не с субъективных позиций!) существование сознания совсем не обязательно. В факте его бытия есть что-то *неожиданное*. Если бы мы располагали лишь физическими знаниями любого уровня сложности, то у нас не было бы никаких убедительных оснований полагать наличия сознательного опыта у кого бы то ни было. Если бы это не было прямо засвидетельствовано с позиции первого лица, такая гипотеза казалась бы нам необоснованной, а возможно даже, и мистической.

Вторая вещь, нуждающаяся в объяснении, – это специфический характер сознательного опыта – почему конкретные переживания устроены именно *так*, а не *иначе*? Почему опыт именно таков? И почему, например, наше ощущение красного красновато, а не выглядит как-то совершенно иначе, скажем, как звук трубы? Когда кто-то нажимает клавиши фортепьяно, то в воздухе возникает звуковая волна, попадающая в наше ухо. Далее эта волна отправляется в слуховую кору, где происходит её обработка: выделение различных частот этого сигнала, категоризация и, в конечном счёте,

реакция. Все это в принципе несложно понять и объяснить. Но почему это должно сопровождаться *опытом*? И почему, в частности, это должно сопровождаться *именно таким* опытом, с характерным богатым тоном и тембром и характерным субъективным переживанием? Это два центральных вопроса, на которые хотелось бы получить ответ в теории сознания. Очевидно, что они имеют качественно

иное звучание, чем вопросы, относящиеся к лёгким проблемам. Итак, видно, что попытка объяснить феномен сознания исходя из здравого смысла, не только не даёт сколько бы то ни было ощутимых результатов, а порождает лишь ряд не простых вопросов (психофизическая проблема). И ни в малейшей степени не приближает нас к самому главному – к пониманию того, что же это такое – сознание? К решению трудной проблемы данного феномена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ньюберг Э., Д'аквили Ю., Рауз В. Тайна Бога и наука о мозге: Нейробиология веры и религиозного опыта. М.: Эксмо; 2013. 320 с.
2. Сакс О. Человек, который принял жену за шляпу, и другие истории из врачебной практики. М.: АСТ:АСТ МОСКВА: Полиграфиздат; 2010; с 84.

3. Чалмерс Д. Сознательный ум: В поисках фундаментальной теории. М.: УРСС: Книжный дом «ЛИБРОКОМ»; 2013. 512 с.

ЭВОЛЮЦИЯ НАУЧНЫХ ПОЗНАНИЙ О ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Андреев К.А., Горбенко А.В., Локтев А.П., Федорин М.М., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А.

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

Авторы:

Андреев Кирилл Андреевич, ассистент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9976-573X

Горбенко Александр Васильевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9703-9371

Локтев Андрей Павлович, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0009-0007-9626-0593

Федорин Максим Михайлович, ассистент кафедры факультетской терапии, гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0238-4664

Скирденко Юлия Петровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6225-2444

Николаев Николай Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3758-4930

Автор, ответственный за переписку:

Андреев Кирилл Андреевич, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12; andreyev.md@gmail.com

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-102-112

Исследование причин и механизмов возникновения симптомов, изучение методов диагностики и поиск наиболее эффективных методов ведения пациентов с различными наджелудочковыми нарушениями ритма сохраняли высокую актуальность с момента формирования медицинской науки. Предшествующие исследования строения проводящей системы сердца, физиологических и патофизиологических процессов, внедрение и модификация новых методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний стали основой для современных алгоритмов ведения пациентов с аритмиями.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, аритмия, история изучения

EVOLUTION OF SCIENTIFIC KNOWLEDGE ABOUT ATRIAL FIBRILLATION

Andreev K.A., Gorbenko A.V., Loktev A.P., Fedorin M.M., Skirdenko Y.P., Nikolaev N.A.

Omsk State Medical University

The study of the causes and mechanisms of symptoms, the study of diagnostic methods and the search for the most effective methods of management of patients with various supraventricular rhythm disturbances have remained highly relevant since the formation of medical science. Previous studies of the structure of cardiac conduction system, physiologic and pathophysiologic processes, introduction and modification of new methods of diagnostics of cardiovascular diseases became the basis for modern algorithms of management of patients with arrhythmias.

Keywords: atrial fibrillation, arrhythmia, history of study

Предпосылки к пониманию механизмов развития нарушений ритма

Диагностика сердечных аритмий и механизмов их развития зависят от регистрации электрической активности сердца. Изучение нарушений ритма сердца началось примерно в V веке до н.э. в Китае и в Египте около 3000 г. до н.э. с исследования периферического пульса [39]. В ретроспективе легко распознать атриовентрикулярную (АВ) блокаду, представленную медленным пульсом, который наблюдал Гербер в 1717 году [39], или мерцательную аритмию, проявляющуюся нерегулярным пульсом, описанным де Сенаком (1749). Регистрация артериальной, апикальной и венозной пульсации, в частности, МакКензи (1902) и Венкебахом (1903), обеспечила более рациональную основу для диагностики многих аритмий. Тем не менее, концепция о том, что нарушения электрической активности сердца ответственны за аномальные артериальные и венозные пульсации, не была общеизвестной на рубеже XIX века. Например, МакКензи заметил, что волна А исчезает с венозной кривой во время нерегулярных сердечных сокращений, и написал в 1902 году под заголовком "Пульсация артерий и вен". В 1902 году в работе "Пульс при параличе предсердий" МакКензи писал: "Я не имею четкого представления о том, как возникает стимул к сокращению, и поэтому не могу определенно сказать, как предсердие изменяет ритм желудочков. Но как предмет наблюдения я могу с уверенностью утверждать, что сердце имеет очень большую тенденцию к нерегулярному действию, когда предсердия теряют свою силу сокращения"[39].

Первая демонстрация электрической активности сердца была произведена случайно Келликером и Мюллером в 1856 году. Вслед за экспериментами Маттеучи в 1842 году, который использовал мышцу одного нервно-мышечного препарата в качестве

стимула для нерва другого, вызывая тем самым сокращение его мышцы [39], они также исследовали нервно-мышечный препарат лягушки (седалищный нерв и икроножная мышца). Случайно седалищный нерв был помещен в контакт с открытым сердцем другой лягушки, и они наблюдали, как икроножная мышца сокращается синхронно с сердцебиением. Они наблюдали сокращение икроножной мышцы непосредственно перед началом систолы, а в некоторых препаратах - второе сокращение в начале диастолы. Хотя Марей (1876) впервые использовал капиллярный электрометр Липмана для регистрации электрической активности сердца лягушки, объяснение этой активности было дано в классических экспериментах Бурдона-Сандерсона и Пейджа (1879, 1883). Они также использовали капиллярный электрометр вместе с фотографическим оборудованием для получения записей электрической активности сердца лягушки и черепахи. Они поместили электроды на базальную и апикальную области сердца лягушки и наблюдали две волны противоположного знака во время каждого сокращения. Интервал времени между двумя сокращениями составлял порядка 1,5 с. Повредив ткань под одним из мест регистрации, они получили первые монофазные потенциалы действия и показали, что, в отличие от нервов и скелетных мышц, в сердце существует длительный период между возбуждением и реполяризацией [" ... если один из контактов проводящей системы поврежден... за начальной фазой следует электрическое состояние, при котором поврежденная поверхность более положительна или менее отрицательна относительно неповрежденной поверхности: это состояние длится в течение всего изоэлектрического периода...". [3]]. Вторым важным наблюдением было то, что при частичном нагревании поверхности "...начальная фаза (т.е. электрограмма) не изменяется, но

конечная фаза начинается раньше и усиливается" [3].

В 1872 году Гейденхайн ввел термин "аритмия" как обозначение любого нарушения сердечного ритма. С появлением более совершенных методов регистрации электрической активности сердца изучение аритмий получило бурное развитие [39].

Электрокардиография, как ключевой прорыв в понимании электрофизиологии сердца

В 1887 году Уоллер первым записал электрокардиограмму с поверхности тела собаки и человека. Он использовал капиллярный электрометр Липпмана - прибор, в котором ртутный столбик граничит со слабым раствором серной кислоты в узком стеклянном капилляре. При возникновении, изменении или исчезновении разности потенциалов между ртутью и кислотой эта граница перемещается [29]. Капиллярный электрометр был чувствительным, но медленным. Эйнтховен создал свой струнный гальванометр, который был одновременно чувствительным и быстрым, основываясь на принципе, что тонкая короткая проволока из кварца с серебряным покрытием, помещенная в узкое пространство между полюсами сильного электромагнита, будет двигаться всякий раз, когда магнитное поле изменяется вследствие изменения тока, протекающего через катушки. Во время создания струнного гальванометра Эйнтховен знал о том, что Адер в 1897 году также использовал прибор со струной в магнитном поле в качестве приемника сигналов Морзе, передаваемых по подводным телеграфным кабелям. В первой публикации Эйнтховена о струнном гальванометре он цитирует Адера [5]. Часто предполагается, что Эйнтховен просто усовершенствовал прибор Адера. Однако, как утверждает Снеллен [29, 39], прибор Адера никогда не использовался как гальванометр, то есть как прибор для измерения электрического тока, а если бы и использовался, то его

чувствительность была бы 1:100 000 от чувствительности струнного гальванометра. Цитируя Снеллена (1995): "... принцип движения проводника в магнитном поле при прохождении через него тока был известен со времен Фарадея, если не раньше, то есть за три четверти века до Адера. Уравнивать все возможные приборы, использующие этот принцип, возможно, так же бессмысленно, как ставить примитивную повозку с лошадью в один ряд с Rolls Royce, потому что они оба ездят на колесах". Примечательно, что Эйнтховен проложил кабель, который соединил его физиологическую лабораторию с больницей Лейденского университета на расстоянии одной мили [5]. Это должно было создать уникальную возможность для сотрудничества с клиницистами и документирования множества аритмий. К сожалению, согласно Snellen (1984):

«Возникновение экстрасистол имело тот своеобразный эффект, что Эйнтховен мог предупредить врача по телефону о том, что в следующий момент он почувствует прерывание пульса. Похоже, данный факт раздражал врачей, которые не спешили сотрудничать в рамках данного эксперимента; и фактически, через несколько лет прервали связь с физиологической лабораторией. Это, должно быть стать ударом для Эйнтховена, хотя в 1906 и 1908 годах он уже собрал две впечатляющие серии клинических записей. Как раз в это время к нему обратился молодой врач и физиолог из Лондона, которому нужно было усовершенствовать его метод регистрации соотношения между предсердными и желудочковыми сокращениями в условиях, которые в конечном итоге оказались предсердной фибрилляцией. Этим врачом был Томас Льюис.»

Несомненно, Льюис сыграл ведущую роль во внедрении инструментов

Эйнтховена в клиническую практику, и в эксперименты, направленные на раскрытие механизмов аритмий. Эйнтховен всегда высоко ценил работу Льюиса. Когда Эйнтховен получил Нобелевскую премию в 1925 году, в своей речи он сказал: "Я убежден, что всеобщий интерес к электрокардиографии не поднялся бы так высоко в наши дни, если бы нам пришлось обойтись без его работы, и я сомневаюсь, что без его ценного вклада я имел бы честь стоять перед вами сегодня" [29]. Другими специалистами, кто применил прибор Эйнтховена в клинической практике, были русский физиолог Самойлов, который в 1909 году опубликовал первую книгу по электрокардиографии, и Краус и Николаи, опубликовавшие второе пособие в 1910 году [22].

Первоначально для регистрации электрокардиограммы использовались только три (биполярных) отведения от конечностей. Важным событием стало введение центрального терминала и однополярных прекардиальных отведений Уилсоном и его коллегами, а также усиленных отведений от конечностей Голдбергером (1942). Уилсон и Джонстон (1938) также заложили основу для развития векторкардиографии.

Первые карты электрической активности, основанные на 10-20 электрокардиограммах, записанных с поверхности человеческого тела, были опубликованы Уоллером в 1889 году. Однако распределение изопотенциальных линий на поверхности человеческого тела в различные моменты сердечного цикла стало возможным только после публикации Нахума и коллег (1951).

Амбулаторная электрокардиография берет свое начало с публикации Холтера в 1957 году. Дальнейшие разработки в области электрокардиографии были связаны с электрическим картированием поверхности тела, электрокардиографией пучка Гиса,

компьютерным анализом электрокардиограммы, полярной электрокардиографией и магнитокардиограммой.

Фиксация трансмембранных потенциалов

В 1948 году Лингу и Жерару удалось получить стеклянные капилляры с диаметром кончика порядка 0,5 мкм, пригодные для проникновения через клеточную мембрану [25]. Год спустя были зарегистрированы первые трансмембранные потенциалы из сердечной ткани, в данном случае из ложных сухожилий собачьего сердца [19]. Эти эксперименты были проведены в Кэмбридже, в лаборатории А.Л. Ходжкина (будущего нобелевского лауреата, вместе с А.Ф. Хаксли), и Вейдман позже вспоминал: "Замечание Ходжкина, сделанное в 1949 году, до сих пор звучит в моих ушах: "Теперь вы можете заново открыть всю электрофизиологию сердца"" [9].

Данное замечание оказалось пророческим. Большая часть электрофизиологии сердца ранее изучалась либо с помощью внеклеточной записи, либо с помощью измерения "монофазных потенциалов действия". После того как Бердон-Сандерсон и Пейдж (1879) впервые зарегистрировали монофазный потенциал действия, довольно много исследований использовали эту технику, применяя аспирацию в месте регистрации. Монофазный потенциал действия обеспечивает хороший показатель формы потенциала действия, регистрируемого внутриклеточными микроэлектродами [12], и этот метод особенно полезен для изучения длительности потенциала действия и нарушений фазы реполяризации потенциала действия, таких как ранняя и поздняя постдеполяризация. Монофазный потенциал действия можно получить у человека путем аспирации через внутрисердечный катетер [7] или с помощью нагрузки [8]. Однако только с помощью микроэлектродной записи

можно получить количественные данные о различных фазах сердечного потенциала действия.

Важными вехами в выяснении механизмов, лежащих в основе формирования потенциала действия, были разработка так называемого метода двухэлектродной фиксации потенциалов (первоначально использованного на гигантском аксоне кальмара) [28], при котором трансмембранные ионные потоки могут быть измерены путем поддержания постоянного мембранного потенциала на определенном уровне, и метод локальной фиксации потенциала, позволяющий регистрировать токи через отдельные ионные каналы (Neher и Sakmann 1976, которые позже разделили Нобелевскую премию за данное открытие) [31].

Картирование импульсов возбуждения при аритмии

Некоторые из первых основополагающих исследований механизмов аритмии не содержат никаких записей ни механической, ни электрической активности сердца [34]. Это примечательно, поскольку в другой работе Майнса (1913) опубликованы прекрасные записи внеклеточных электрограмм сердца лягушки с помощью струнного гальванометра Эйнтховена. Эти записи дали важную информацию об изменениях волны Т при локальном согревании сердца, но не дали никакой информации об аритмиях. В опубликованном Райтандом великолепном обзоре, посвященном ранней истории гипотезы циркулярного возбуждения [37], была воспроизведена копия страницы 327 работы Майнса (1913), на которой Майнс своим почерком добавил: "Позже я снял электрограммы этого эксперимента". На странице 383 той же работы Майнс добавил следующую приписку от руки: "Снимал кольцевое возбуждение в Торонто, март 1914 года...". Он имеет в виду возбуждение в кольцеобразном препарате из ушка предсердия *Acanthias*

vulgaris, в котором он создавал циркулярные волны возбуждения. Несмотря на активные попытки Райтанда в 1964 году найти эту работу, никаких ее следов обнаружить не удалось. Тем не менее, справедливо считать Майнса первым исследователем, составившим карту аритмий. На втором месте находится Томас Льюис, который опубликовал первые "настоящие" эксперименты по картированию в 1920 году [20].

В течение десятилетий после этого картирование распространения возбуждения во время аритмий проводилось с помощью "блуждающего" внеклеточного электрода, который помещался на различные участки поверхности сердца с одновременной записью другого отведения, обычно периферической электрокардиограммы, в качестве временного эталона. Этот метод мог дать достоверную информацию только в том случае, если аритмия имела регулярный характер, и был бесполезен при нерегулярных ритмах, таких как предсердная или желудочковая фибрилляция. Только в конце 1970-х годов, когда стали доступны системы мультиплексирования, появилась возможность одновременной записи потенциалов со многих участков сердца, что позволило анализировать паттерны возбуждения во время фибрилляции.

Важным достижением стала техника оптического картирования, при которой в сердце вводят чувствительные к возбуждению флюоресцентные красители, а восходящий импульс "оптического потенциала действия" быстро сканируется лазерным лучом на многих участках. [38]. Эта техника обеспечивает высокое пространственное разрешение с погрешностью до 50 мкм. В клинической практике регистрация внеклеточных электрограмм с помощью внутрисердечных катетеров привела к взрывному развитию диагностики и лечения аритмий. Первая электрограмма пучка Гиса человека была записана в

клинике Поля Пюша в Монпелье в 1960 году [32]. Поскольку эта работа была опубликована на французском языке, она не получила того внимания, которого заслуживала. Настоящим толчком к широкому использованию регистрации активности пучка Гиса у человека послужила работа Шерлага и его коллег [41]. Эта методика, впервые апробированная на собаках и вскоре примененная к человеку, позволила локализовать различные формы АВ-блокады: проксимальную и дистальную по отношению к пучку Гиса, а также внутрисердечную блокаду.

Еще большее влияние оказали две работы, одновременно и независимо опубликованные группами из Амстердама и Парижа, в которых преждевременные стимулы использовались для инициации и купирования тахикардии, а внутрисердечные записи проводились в различных участках [11]. Эта техника, большим сторонником которой был Велленс, стала известна как программируемая электростимуляция [42].

Джозефсон разработал технику эндокардиального картирования желудочковой тахикардии, что привело к развитию хирургических методов, с помощью которых кусочки эндокарда резецировались на основе интраоперационного эндокардиального картирования [1]. "Бесконтактное" картирование, при котором внутрисердечные потенциалы измеряются с помощью электродов на оливообразном зонде, введенном в левый желудочек животных, было впервые описано Taccardi и др. (1987), и подобная система была использована у людей. Другая система картирования, не требующая постоянной флюороскопии, CARTO, была впервые описана Бен-Хаимом и др. (1996) и также используется для локализации аритмогенных участков, пригодных для катетерной абляции [10].

Электрофизиологический субстрат возникновения фибрилляции предсердий

Людеритц (2003) предположил, что Уильям Шекспир мог быть первооткрывателем фибрилляции предсердий, поскольку в своей пьесе "Зимняя сказка" 1611 года он пишет: "У меня сердечный тремор: сердце пляшет, но не от радости, не от радости". Более древнее описание пароксизмальной фибрилляции предсердий могло быть зафиксировано в Библии: в книге Иова говорится, что при мысли о Боге: "Сердце мое трепещет и сходит с места".

Первые электрокардиограммы фибрилляции предсердий были зарегистрированы Эйтховеном (1906, 1908) и Херингом (1908). Ротбергер и Винтерберг (1909) назвали эту аритмию аурикулярной фибрилляцией, заменив ею такие старые названия, как нерегулярный пульс (*pulsus irregularis*) и вечная аритмия (*arrhythmia perpetua*). Херинг (1908) и Льюис (1909а) продемонстрировали f-волны, соответствующие фибрилляторной активности предсердий. Ротбергер и Винтерберг (1909, 1915) в качестве механизма предсердной фибрилляции предпочитали единичный, быстро возникающий очаг, тогда как Льюис и Шлейтер (1912) предположили мультифокальный механизм. Как уже упоминалось, Льюис позже изменил свое мнение и поддержал идею механизма обратного входа возбуждения (*re-entry*) [20]. Теория циркулярного движения долгое время занимала ведущее место, пока Шерф в 1947 году не возродил теорию эктопического очага. Он применил аконитин точно к предсердию и таким образом смог вызвать предсердную фибрилляцию. Более поздние эксперименты Мо и Абильдскова (1959) показали, что после применения аконитина к ушку предсердия, зажатие ушка приводило к восстановлению синусового ритма, тогда как зажатый придаток демонстрировал

быструю, регулярную тахикардию. Таким образом, в данном случае предсердная фибрилляция была вызвана очагом, который так быстро сокращался, что равномерное возбуждение остальных предсердий уже не представлялось возможным. Нерегулярность ритма была обусловлена "фибриллярной проводимостью", исходящей из очага. Когда предсердная фибрилляция была вызвана быстрой стимуляцией или фарадическими разрядами по ушку предсердий, а рефрактерный период предсердий был сокращен введением ацетилхолина или стимуляцией блуждающих нервов, зажатие придатка приводило к исчезновению фибрилляции в придатке, тогда как в остальной части предсердия она продолжалась [30]. Это привело Мо и Абильдскова к формулировке "гипотезы множественных волн", согласно которой для поддержания фибрилляции несколько независимых реэнтрантных волн "... должны ... меняться в положении, форме, размере и количестве при каждом последующем возбуждении" [30].

Прямая проверка этой гипотезы была проведена Аллесси и коллегами (1985), которые регистрировали одновременные электрограммы из 192 участков предсердий во время фибрилляции предсердий в изолированных, перфузированных по Лангендорфу сердцах собак. Характер активации был совместим с наличием нескольких независимых волнообразных участков. Ширина волн могла достигать нескольких миллиметров, но наблюдались и широкие волновые фронты, равномерно распространяющиеся по большим сегментам предсердий. Волны были недолговечны, они гасли при столкновении с другой волной, при достижении границ предсердий или при встрече с рефрактерной тканью. По оценкам исследователей, критическое число волнообразных колебаний в обоих предсердиях, необходимое для

поддержания фибрилляции, составляло от трех до шести, что было намного меньше, чем число волнообразных колебаний в компьютерной модели Мо. Более поздние исследования, как на животных, так и на людях, в основном подтвердили эти выводы [18]. Однако несколько наблюдений возродили теорию "фокуса" в сочетании с фибриллярным проведением, даже если "фокус" сам по себе был реэнтрантным по своей природе. Так, в изолированных предсердиях собак, подвергшихся воздействию больших доз ацетилхолина, который укоротил рефрактерный период до 95 мс, и в которых фибрилляция стала устойчивой, "фокус" состоял из небольшого, единственного и стабильного реэнтрантного контура, который активировал остальную часть предсердия посредством фибриллярного проведения. Также у людей было обнаружено, что фибрилляция предсердий может быть обусловлена единственным реэнтрантным контуром [21] с "такой высокой скоростью, что она не может быть проведена 1:1 всеми частями предсердий". Исследования оптического картирования показали, что фибрилляция предсердий действительно может быть вызвана единственным очагом re-entry в левом предсердии с фибрилляторным проведением в правое предсердие. Наконец, исследования Хайссагера и соавторов (1994, 1998) показали, что эктопический очаг в легочной вене может быть причиной фибрилляции предсердий у пациентов, и что абляция этого очага может быть успешным методом лечения. Таким образом, в конечном счете, не существует единого ответа на вопрос, что является электрофизиологическим субстратом данной аритмии: эктопический очаг или повторный вход возбуждения?

Роль системного низкоинтенсивного воспаления в развитии фибрилляции предсердий

Воспаление может привести к развитию ФП, но и ФП способствует развитию

воспаления, что приводит к заикливанию порочного круга [6]. Ранние гистологические исследования показали, что даже у пациентов с идиопатической ФП локальная воспалительная инфильтрация предсердий, совместимая с миокардитом, присутствует у 2/3 больных [24]. В поддержку роли хронического воспаления в предсердном аритмогенезе, несколько исследований показали связь между аутоиммунными расстройствами, особенно ревматоидным артритом и ФП [23, 27]. Несмотря на повышенный риск развития ишемической болезни и сердечной недостаточности, воспаление, связанное с ревматоидным артритом, может влиять на электрофизиологию предсердий. Все больше данных указывает на то, что медиаторы воспаления способствуют структурному и электрическому ремоделированию предсердий [27]. Основные механизмы включают фиброз предсердий, модуляцию межпредсердных соединений и нарушения в утилизации внутриклеточного кальция. Эти нарушения увеличивают эктопическую активность предсердий и замедляют предсердную проводимость, ухудшая распространение предсердного импульса и способствуя повторному входу возбуждения [27]. Интересно, что в недавнем исследовании, включавшем более 20 000 пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, было показано, что воспалительный статус, выраженный уровнем С-реактивного белка, связан с возникновением ФП [23]. Действительно, системное воспаление было связано с воспалением эндокарда и эндотелия, а также с ремоделированием предсердий. Несколько медиаторов воспаления, по-видимому, участвуют в электрическом и структурном ремоделировании [6]. Фактор некроза опухоли, интерлейкин-2 и тромбоцитарный фактор роста регулируют гомеостаз кальция и

провоцируют аномальные триггеры в легочных венах, а также укорочение длительности потенциала действия предсердий [6]. Эти факторы, а также миелопероксидаза и белки теплового шока вызывают фиброз предсердий, дисрегуляцию коннексинов, апоптоз и миолиз, что приводит к замедлению проводимости и увеличению гетерогенности проводимости [6]. Более того, воспалительные цитокины активируют транскрипционный фактор NF-κB, который способствует развитию воспалительных реакций, приводящих к фиброзу, апоптозу и гибели кардиомиоцитов.

Следует отметить, что локальные воспалительные реакции в миокарде предсердий или в прилегающих тканях могут непосредственно вызывать ФП. Эти механизмы, по-видимому, действуют при перикардите, миокардите, а также при послеоперационной ФП после кардиохирургических операций. Примечательно, что пик заболеваемости послеоперационной ФП между вторым и третьим послеоперационным днем совпадает с пиком воспалительной и окислительной реакции после хирургического вмешательства [24, 27]. С другой стороны, быстрая предсердная тахикардия приводит к кальциевой перегрузке, вызывающей окислительный стресс, апоптоз, мембранную дисфункцию, энергетическое истощение и хроническое низкоинтенсивное воспаление [6]. Кроме того, экспериментальные данные показывают, что быстрая предсердная кардиостимуляция повышает уровень С-реактивного белка и индуцирует ФП [26]. Таким образом, предсердная тахикардия и воспаление - это два процесса, которые подпитывают друг друга, приводя к образованию порочного круга.

Концепция влияния кишечной микробиоты на развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий

Продолжают накапливаться данные, свидетельствующие о том, что микробиота кишечника и ее метаболиты также играют роль в возникновении и развитии сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, сердечную недостаточность, фиброз миокарда, фибрилляцию предсердий и др. [15]

Уже хорошо известно, про наличие определенной связи между нарушениями кишечной микробиоты и различными формами ФП [13, 16]. Триллионы бактерий, обитающих в желудочно-кишечном тракте, превращают питательные вещества в активные метаболиты (триметиламин-N-оксид, короткоцепочечные жирные кислоты и др.) обеспечивающие взаимодействие с макроорганизмом [35]. При этом бактериальные метаболиты, продуцируемые кишечной микробиотой, действуют как связующее звено между кишечной микробиотой и ее хозяином.

Некоторые из анаэробных кишечных микробов обладают способностью превращать пищевые углеводы в органические кислоты, включая лактат, и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) (ацетат, пропионат и бутират) [14]. В кишечнике человека бактерии типа *Bacteroidetes* выделяют высокие уровни ацетата и пропионата, тогда как бактерии типа *Firmicutes* вырабатывают большое количество бутирата. Системную активность КЦЖК можно объяснить их быстрым всасыванием, при этом только 5% выводится с фекалиями. Появляется все больше доказательств того, что КЦЖК являются важными метаболическими и иммунными медиаторами [14], так, бутират известен своей противовоспалительной активностью, главным образом, благодаря подавлению ядерного фактора NF-κB.

Провоспалительная активность кишечной микробиоты в состоянии дисбиоза приводит к активации макрофагов собственной пластинки кишечника и интимальном слое

артериальной стенки. Активация макрофагов происходит посредством приема нескольких типов сигналов от кишечной микробиоты, включая транслоцированные живые бактерии, их структурные компоненты (например, липополисахариды (ЛПС), пептидогликан, флагеллин и бактериальная ДНК) и функциональные метаболиты микробного происхождения (например, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), желчные кислоты и триметиламин N-оксид (ТМАО)) [17].

Заключение

О необходимости знать и понимать историю, чтобы строить планы на будущее, написано немало. Думаем ли мы о глобальных мировых событиях, или о диагностике и лечении сердечных аритмий, жизнь постоянно напоминает нам о необходимости учиться у прошлого, чтобы справиться с настоящим и подготовиться к будущему. На сегодняшний день ФП остается самой распространенной сердечной тахикардией в мире. За последние десятилетия были сделаны важные открытия в области эпидемиологии, генетики, электрофизиологии и молекулярной биологии, которые позволили глубже понять частоту возникновения и патофизиологию ФП. Эти данные показывают, что этиология ФП, тяжесть электропатологии и соответствующие молекулярные пути могут отличаться у отдельных пациентов или групп пациентов с ФП. Это наблюдение требует разработки диагностических тестов и стратегий лечения, ориентированных на конкретного пациента.

Для улучшения терапии и диагностики ФП необходимо инвестировать в изучение молекулярных путей и соответствующих нарушений электрической проводимости, приводящих к развитию ФП. В этой связи необходимы неинвазивные или минимально инвазивные подходы для определения тяжести электропатологии у отдельных пациентов и соотнесения

полученных результатов с основными экологическими и генетическими факторами риска и результатами лечения.

В настоящее время мы переживаем все более редуционистскую эру исследований, направленных на выявление молекулярных первопричин аритмий. Однако мы не должны забывать, что за нынешней эпохой, как и за каждой предыдущей, вероятно, последуют еще более элементарные исследования функций и особенностей строения структурных элементов

кардиомиоцитов в состоянии здоровья и болезни, что наметит новое, захватывающее и неопределенное будущее. И если мы просто вспомним урок, который история давала нам снова и снова, - что если мы обратимся к прошлому, то сможем наметить будущее, - то вполне вероятно, что плоды, рожденные этими новыми подходами к пониманию работы сердца, будут принесены человечеству гораздо эффективнее и быстрее, чем если бы мы игнорировали то, что было сделано до нас.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bergen N. Von, Byrum C. J. Ventricular tachycardia // *Clinical Cardiac Electrophysiology in the Young: Second Edition*. 2015. С. 175–195.
2. Blum S. [и др.]. Incidence and predictors of atrial fibrillation progression: A systematic review and meta-analysis // *Heart Rhythm*. 2019. № 4 (16). С. 502–510.
3. Burdon-Sanderson J. Syllabus of a course of lectures on physiology / J. Burdon-Sanderson, London: Lewis, 2011. 1–160 с.
4. Calvo D., Filgueiras-Rama D., Jalife J. Mechanisms and drug development in atrial fibrillation // *Pharmacological Reviews*. 2018. № 3 (70). С. 505–525.
5. Einthoven W. Galvanometrische registratie van het menselijk electrocardiogram / W. Einthoven, Leiden:, 1902. 101–107 с.
6. Ellinor P. T. [и др.]. Familial aggregation in lone atrial fibrillation // *Human Genetics*. 2005. № 2 (118). С. 179–184.
7. Eriksson L., Fernández O., Olsson K. Differences in the Antidiuretic Response to Intracarotid Infusions of Various Hypertonic Solutions in the Conscious Goat // *Acta Physiologica Scandinavica*. 1971. № 4 (83). С. 554–562.
8. Franz H. E. Charakterisierung von Aluminiumoxidschichten // *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*. 1983. № 9 (14). С. 290–298.
9. Goldman D. E. The Role of Membranes in Excitability // *Comprehensive Biochemistry*. 1995. № C (39). С. 307–339.
10. González-Torrecilla E. [и др.]. Non-Fluoroscopic Electroanatomical Mapping (CARTO System) in the Ablation of Atrial Tachycardias // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2004. № 1 (57). С. 37–44.
11. Guarnieri T. [и др.]. The nonpharmacologic management of the permanent form of junctional reciprocating tachycardia // *Circulation*. 1984. № 2 (69). С. 269–277.
12. Hofmann A. [и др.]. Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen // *Helvetica Chimica Acta*. 1959. № 5 (42). С. 1557–1572.
13. J L. [и др.]. Shifts in gut microbiome and metabolome are associated with risk of recurrent atrial fibrillation // *Journal of cellular and molecular medicine*. 2020. № 22 (24). С. 13356–13369.
14. J Z. [и др.]. Altered synthesis of genes associated with short-chain fatty acids in the gut of patients with atrial fibrillation // *BMC genomics*. 2021. № 1 (22).
15. JT S. The functional medicine approach to atrial fibrillation: can a cure for atrial fibrillation be found in the gut? // *Current opinion in cardiology*. 2021. № 1 (36). С. 44–50.
16. K Z. [и др.]. Different Types of Atrial Fibrillation Share Patterns of Gut Microbiota Dysbiosis // *mSphere*. 2020. № 2 (5).
17. K Z. [и др.]. Metagenomic data-mining reveals enrichment of trimethylamine-N-oxide synthesis in gut microbiome in atrial fibrillation patients // *BMC genomics*. 2020. № 1 (21).
18. Katritsis D. G. Catheter Ablation Techniques for Elimination of Atrial Fibrillation 1998. С. 223–227.
19. Kléber A. G. [и др.]. The early years of cellular cardiac electrophysiology and Silvio Weidmann (1921-2005) // *Heart Rhythm*. 2006. № 3 (3). С. 353–359.
20. Kohler R. E. The Lewis-Langmuir Theory of Valence and the Chemical Community, 1920-1928 // *Historical Studies in the Physical Sciences*. 1975. (6). С. 431–468.
21. Konings K. T. S. [и др.]. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans // *Circulation*. 1994. № 4 (89). С. 1665–1680.
22. Krikler D. M. Historical aspects of electrocardiography. // *Cardiology clinics*. 1987. № 3 (5). С. 349–355.
23. Li J. [и др.]. Blood-based 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level: A potential diagnostic biomarker for atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. 2021. № 2 (18). С. 271–277.

24. Li N., Brundel B. J. J. M. Inflammasomes and Proteostasis Novel Molecular Mechanisms Associated with Atrial Fibrillation // *Circulation Research*. 2020. № 1 (127). С. 73–90.
25. LING G., GERARD R. W. The normal membrane potential of frog sartorius fibers // *Journal of cellular physiology*. 1949. № 3 (34). С. 383–396.
26. Lubitz S. A. [и др.]. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation // *Jama*. 2010. № 20 (304). С. 2263–2269.
27. Marion D. M. S. van [и др.]. Atrial heat shock protein levels are associated with early postoperative and persistence of atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. 2021. № 10 (18). С. 1790–1798.
28. Marmont G. Studies on the axon membrane. I. A new method // *Journal of Cellular and Comparative Physiology*. 1949. № 3 (34). С. 351–382.
29. Merritt C., Tan S. Y. Willem Einthoven (1860–1927): Father of electrocardiography // *Singapore Medical Journal*. 2012. № 1 (53). С. 17–18.
30. Moe G. K., Abildskov J. A. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge // *American Heart Journal*. 1959. № 1 (58). С. 59–70.
31. Neher E., Sakmann B. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres // *Nature*. 1976. № 5554 (260). С. 799–802.
32. Nyman P. O. Purification and properties of carbonic anhydrase from human erythrocytes // *BBA - Biochimica et Biophysica Acta*. 1961. № 1 (52). С. 1–12.
33. Obrezan A. G., Kulikov V. D. [Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: the Control of Thromboembolic Risk] // *Kardiologija*. 2020. № 7 (60). С. 108–114.
34. Paterson D. J. Arrhythmia: 100 years on from George Ralph Mines // *Journal of Physiology*. 2013. № 17 (591). С. 4065–4066.
35. Peng J. [и др.]. Interaction between gut microbiome and cardiovascular disease // *Life Sciences*. 2018. (214). С. 153–157.
36. Ruddox V. [и др.]. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis // *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017. № 14 (24). С. 1555–1566.
37. Rytand D. A. Atrial flutter and the circus movement hypothesis. // *Circulation*. 1966. № 5 (34). С. 713–714.
38. Sedmera D. [и др.]. Optical mapping of electrical activation in developing heart // *Microscopy and Microanalysis*. 2004. № SUPPL. 2 (10). С. 198–199.
39. Snellen H. A. History of cardiology: a brief outline of the 350 years' prelude to an explosive growth 1984. С. 191.
40. Thomas V. [и др.]. Clinical characteristics and outcome of lone atrial fibrillation at a tertiary referral centre: The Groote Schuur Hospital experience // *Cardiovascular Journal of Africa*. 2018. № 5 (29). С. 268–272.
41. Ward D. E., Camm A. J. Methodologic problems in the use of atrial pacing studies for the assessment of A–V conduction // *Clinical Cardiology*. 1980. № 3 (3). С. 155–162.
42. Wellens H. J. J. [и др.]. Electrical management of arrhythmias with emphasis on the tachycardias // *The American Journal of Cardiology*. 1978. № 6 (41). С. 1025–1034.